DIREKTE INTERAKTIONEN VON ANTIBIOTIKA

Kompatibilität und Inkompatibilität von Antibiotika mit anderen Pharmaka bei gleichzeitiger intravenöser Infusion

Friedrich Englert

Diss.
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Dieter Adam

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 12. 1984

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

DIREKTE INTERAKTIONEN VON ANTIBIOTIKA

Kompatibilität und Inkompatibilität von Antibiotika mit anderen Pharmaka bei gleichzeitiger intravenöser Infusion

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Friedrich Englert

aus

München

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Dieter Adam

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 12. 1984

I N H A L T

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Physikalische und chemische Ursachen von Inkompatibilität zwischen Antibiotika und parenteralen Zubereitungen	3
	I. Arten von Inkompatibilität	3
	II. Physikalische und chemische Faktoren	4
C.	Kompatibilität spezieller Antibiotika mit parenteralen Infusionsmedien und Zusatzstoffen	7
	Vorbemerkungen	7
	I. Physikalische und chemische Kompatibilität von Aminoglykosiden mit parenteralen Zubereitungen	11
	II. Physikalische und chemische Kompatibilität von Beta - lactam - Antibiotika mit parenteralen Zubereitungen	24
	(i) Penicilline	24
	(ii) Cephalosporine	44
	III. Physikalische und chemische Kompatibilität weiterer Antibiotika mit parenteralen Zubereitungen	52
D.	Ausblick und Empfehlungen	56
	I. Zentralisierte Zubereitung von parenteralen Infusionsflüssigkeiten	56
	II. Alternativen zur Mischung von Arzneistoffen in parenteralen Infusionslösungen	57
E.	Anhang	59
	I. Abkürzungsverzeichnis	60
	II. Tabellen	63
F.	Zusammenfassung	140
G.	Literaturverzeichnis	142

A. EINLEITUNG

Auf Grundlage der zunehmenden Erforschung der chemischen und physiologischen Charakteristika von Körperflüssigkeiten, wurde in den letzten 50 Jahren in zunehmend erweitertem Umfang von intravenöser Infusionstherapie Gebrauch gemacht. Nach Bergmann (11) wurden im Jahr 1966 in den Vereinigten Staaten ca. 63 Mio intravenöse Infusionen mit einem Volumen von jeweils 100 ml oder mehr verabreicht. 1976 waren es bereits annähernd 100 Mio. Es wurde geschätzt, daß 50 - 70 % der intravenös verabreichten Lösungen mit zusätzlichen Pharmaka gemischt waren (11).

Die erste bedeutende Arbeit über Inkompatibilitäten von Wirkstoffen in intravenösen Verabreichungen erschien 1955 (15). In dieser Arbeit wurden optische Kontrollen von bestimmten großvolumigen parenteralen Flüssigkeiten (d.h. größer als 100 ml), unmittelbar nach der Zubereitung und 4 Stunden später beschrieben. Wenn keine Teilchenbildung, Eintrübung oder Farbänderung beobachtet wurde, wurde die parenterale Zubereitung als kompatibel betrachtet. Weitere Arbeiten, die in den folgenden Jahren erschienen, benutzten ebenfalls die Beobachtung von sichtbaren Änderungen als das Kriterium, ob eine parenterale Zubereitung von bestimmten Wirkstoffen in einer bestimmten intravenösen Flüssigkeit als ratsam anzusehen war oder nicht. pH-Änderungen wurden als ein zusätzliches Kriterium eingesetzt (30, 81, 117).

In der Mitte der 60iger Jahre machten einige Autoren auf die Tatsache aufmerksam, daß das Fehlen von sichtbaren Änderungen in einer intravenösen Mischung die Aufrechterhaltung ihrer pharmakologischen Wirksamkeit durchaus nicht gewährleistet. Insbesondere erschienen Untersuchungen, in denen verschiedene Mischungen von Antibiotika in intravenösen Lösungen durch mikrobiologischen Assay untersucht wurden, um Unverträglichkeiten von Antibiotika darzustellen, die durch optische Kontrolle nicht entdeckt worden waren (10,27,54).

Seit dieser Zeit wurden zahlreiche experimentielle Untersuchungen durchgeführt, in denen mit bloßem Auge sichtbare Unverträglichkeiten ebenso wie abnehmende pharmakologische Wirksamkeit von Arzneistoffen in parenteralen Lösungen nachgewiesen wurden. Die veröffentlichte Literatur weist Diskrepanzen auf, die auf den beträchtlich voneinander abweichenden analytischen Methoden beruhen. Insbesondere ist zu berücksichtigen, daß ein Großteil der vorliegenden Untersuchungen über die Kompatibilität parenteraler Mischungen zu einer Zeit durchgeführt wurde, in der eine Reihe von modernen Labormethoden noch nicht zur Routine entwickelt waren (11).

Die in den letzten Jahren durchgeführten Untersuchungen von Interaktionen zwischen Antibiotika und parenteralen Lösungen bestimmen in den meisten Fällen die minimale Hemmkonzentration mittels Agar-Diffusions-Methode oder wenden einen Radioimmuno- oder Radioenzymassay an. Auch Turbidimetrie und Polarografie werden eingesetzt und führen zu brauchbaren Ergebnissen, wenn jegliche Interferenz von Abbauprodukten eines Antibiotikums mit der angewandten Methode systematisch ausgeschlossen wurde, wie es beispielsweise in der Arbeit von Frable et al. (39) der Fall ist.

B. PHYSIKALISCHE UND CHEMISCHE URSACHEN VON INKOMPATIBILITÄT ZWISCHEN ANTIBIOTIKA UND PARENTERALEN ZUBEREITUNGEN

I. Arten von Inkompatiblität

1. Physikalisch

Bei Veränderungen in einer parenteralen Mischung, die mit bloßem Auge sichtbar sind, spricht man üblicherweise von "physikalischer" oder "visueller" Inkompatibilität. Beispiele dafür sind: Präzipitation, Eintrübung oder Bildung von feinem Nebel, Farbänderungen oder Gasbildung.

Die meisten Inkompatibilitäten dieser Art werden verursacht durch schlechte Löslichkeit oder durch Säure-Basen-Reaktionen. Als Endprodukt solcher Reaktionen treten häufig ungeladene Moleküle auf oder auch Komplexe, die sich aus gegensätzlich geladenen Ionen bilden. Ein Beispiel für diesen Inkompatibilitätstyp ist die Mischung von Oxytetracyclin-hydrochlorid mit Natriumcephapirin in 5%iger Glucoselösung. Die Mischung hat einen pH von 6,25, wodurch das schlechter lösliche Cephapirin-Zwitterion ausfällt (57).

Die physikalische Kompatibilität eines Antibiotikums in einer parenteralen Lösung ist von Bedeutung, um die pharmazeutische Eignung der Lösung sicherzustellen, auch wenn an der Aufrechterhaltung der antimikrobiellen Wirksamkeit des Antibiotikums kein Zweifel besteht (44, 69, 62, 84).

2. Chemisch

Als chemische Inkompatibilität bezeichnet man den irreversiblen Abbau einer Substanz, der ein therapeutisch inaktives oder aus anderen Gründen unerwünschtes Produkt zur Folge hat. Gut bekannte Beispiele für diesen Inkompatibilitätstyp sind die Inaktivierung von Aminoglykosiden durch Carbenicillin oder Ticarcillin bei Mischung in Infusionslösungen, oder die Inaktivierung von Ampicillin, die eintritt, wenn es in Konzentrationen von höher als 2 mg/ml mit einer Kohlenhydratlösung gemischt und anschließend mehrere Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt wird (8, 125, 131).

II. Physikalische und chemische Faktoren

1. Physikalische Inkompatibilitäten

Wenn die Unverträglichkeit einer parenteralen Lösung mit bloßem Auge erkennbar ist, wird sie üblicherweise als physikalische bezeichnet. Für viele "physikalische" Unverträglichkeiten sind jedoch chemische Reaktionen verantwortlich. Farbveränderungen aufgrund von Oxydation oder Ausfällungen aufgrund von Änderungen des pH sind Beispiele für chemische Phänomene, die sich als makroskopisch sichtbare Vorgänge darstellen (84).

a) pH

Es wurde berichtet, daß Calzium-, Kalium- und Natriumsalze von organischen Säuren als freie Säure, und daß saure Salze von Amino-Verbindungen als freie Basen ausfallen, wenn sie in Flüssigkeiten gelöst sind, deren pH um mehr als 2 Einheiten über bzw. unter dem pKa der Säure bzw. Base liegt (84, 85, 132).

Um solche pH-abhängigen Reaktionen vorhersagen und gegebenenfalls vermeiden zu können, wurden pH und Pufferkapazität verschiedener Lösungen mit und ohne Zusätze experimentiell untersucht und dokumentiert (69, 132). Die Pufferkapazität von reinen Elektrolytlösungen und von Glukose- und Dextranlösungen mit pH-Werten über 4,5 ist in der Regel so gering, daß sie bei der Berechnung des pH vernachlässigt werden kann. Bei einigen anderen Kohlenhydratlösungen, wie zum Beispiel Fructose oder Invertose, wurden niedrigere pH-Werte und eine beträchtliche Menge an titrierbarer Säure nachgewiesen (69).

b) Säuren- oder Baseneigenschaft des Antibiotikums

Organische Anionen und Kationen in Lösung können in Wechselwirkung treten und als Präzipitat ausflocken oder durch Komplexbildung eine Trübung der Lösung bewirken. Solche Reaktionen sind insbesondere dann zu er-

warten, wenn Salze von schwachen Säuren mit Salzen von schwachen Basen gemischt werden (84).

c) Komplexbildungen

Tetracycline bilden unlösliche Chelate mit einigen polyvalenten Metallionen, wie Ca^{++} und Mg^{++} (84). Penicillin G und V ebenso wie Streptomycin und Novobiocin zeigen Komplexbildungen mit Kupferionen und sollten nicht mit Lösungen gemischt werden, die Spurenelemente enthalten (26, 86).

d) Weitere Faktoren, die die Entwicklung von physikalischen Inkompatibilitäten beeinflußen können, sind das lösende Medium, die Löslichkeit des Antibiotikums, die Anwesenheit von Konservierungsstoffen, und die Art und Weise der Zubereitung der intravenösen Mischungen (84).

2. Chemische Inkompatibilitäten

a) Abhängigkeit von der Konzentration

Der Abbau einiger Antibiotika in gelöster Form ist konzentrationsabhängig und entspricht einer Reaktionskinetik erster Ordnung, wie es beispielsweise im Falle einiger Penicillinabkömmlinge gezeigt wurde (64, 65, 70, 84, 125). Weiterhin kann eine höhere Konzentration eines Antibiotikums eine höhere Abbaurate zur Folge haben, aufgrund von pH-Verschiebungen, oder durch autokatalytische Wirkungen, wie sie übereinstimmend bei Ampicillin beschrieben wurden (8, 125, 131). In einigen Fällen nimmt jedoch die Stabilität eines Antibiotikums mit wachsender Konzentration und damit ebenfalls wachsender Pufferkapazität zu (70, 84).

b) Abhängigkeit vom pH

Viele Antibiotika sind oberhalb oder unterhalb eines bestimmten pH-Bereichs instabil. Außerhalb dieses Bereichs unterliegt der Abbau des Antibiotikums einer

erheblichen Säure- bzw. Basenkatalyse. Dieser Mechanismus wird anhand einiger Penicillinabkömmlinge genauer erörtert (Seite 24).

c) Abhängigkeit von der Temperatur

In den meisten Fällen wird der Abbau von Antibiotika durch erhöhte Temperaturen beschleunigt. Eine annähernde Verdopplung der Abbaugeschwindigkeit bestimmter Antibiotika bei einer Erhöhung der Temperatur um 10° wurde nachgewiesen (84). Die vorliegende Arbeit berücksichtigt nur solche Veröffentlichungen, in denen die Kompatibilität von Antibiotika in parenteralen Zubereitungen im Temperaturbereich zwischen 20 und $25^{\circ}C$ untersucht wurde.

d) Hydrolytische Spaltung

Der weit aus am häufigsten für den Abbau von Arzneistoffen in parenteralen Lösungen verantwortliche chemische Reaktionstyp ist die Hydrolyse (84). Amid-, Ester-, Lactam- und andere labile Bindungen unterliegen in unterschiedlichem Ausmaß und mit unterschiedlicher Geschwindigkeit der hydrolytischen Spaltung. Als katalytisch wirksame Faktoren können dabei Säuren, Basen, zweiwertige Metallionen (Ca^{++}, Fe^{++}, usw.), Photonen, die Osmolarität der Lösung, sowie spezifische Verbindungen oder Ionen, wie beispielsweise Puffersubstanzen oder andere, auftreten (84). Ein bekanntes Beispiel ist die hydrolytische Spaltung des ß-Lactam-Rings, die durch alle oben genannten Faktoren beschleunigt wird (64, 70, 125).

e) Einfluß von Kohlenhydraten

Kohlenhydrate wirken katalytisch auf den Abbau einer Reihe von Penicillinabkömmlingen, und zwar insbesondere im alkalischen pH-Bereich (65, 122, 125).

C. KOMPATIBILITÄT SPEZIELLER ANTIBIOTIKA MIT PARENTERALEN INFUSIONSMEDIEN UND ZUSATZSTOFFEN

V o r b e m e r k u n g e n

1. Zur Gliederung der einzelnen Abschnitte

Die Inaktivierung eines Antibiotikums während der intravenösen Infusion wird in der Mehrzahl der Fälle durch Interaktionen mit dem Infusionsmedium verursacht. Ein beträchtlicher Teil der einschlägigen Literatur widmet sich dem Nachweis dieser Art von Interaktion und dokumentiert den beschleunigten Abbau eines bestimmten Antibiotikums, die Bildung von Niederschlag und dergleichen, in den verschiedenen Kohlenhydrat-, Elektrolyt- und anderen Lösungen, die in der Infusionstherapie häufig verwendet werden.

Die Kenntnis etwaiger Interaktionen zwischen einem Antibiotikum und dem Infusionsmedium ist auch eine Voraussetzung für die Erforschung von Interaktionen zwischen dem Antibiotikum und weiteren Arzneistoffen. In der vorliegenden Arbeit beginnt deshalb die Besprechung der Interaktionen eines Antibiotikums (bzw. einer Antibiotikagruppe) mit den Ergebnissen von Untersuchungen (soweit vorliegend), die die physikalische und chemische Kompatibilität dieses Antibiotikums mit häufig verwendeten parenteralen Infusionsmedien zum Inhalt haben.

2. Zur Terminologie

In Übereinstimmung mit dem angelsächsischen Sprachgebrauch werden die Begriffe "physikalische Kompatibilität" und "visuelle Kompatibilität" synonym verwandt, soweit nicht anders vermerkt. Es wird aber darauf hingewiesen, daß die Methoden zur Bestimmung der physikalischen Kompatibilität innerhalb der wissenschaftlichen Literatur erhebliche Unterschiede aufweisen. Visuelle Kontrollen gegen weißen Hintergrund oder gegen unterschiedlich gefärbte

Hintergrundflächen werden berichtet. In manchen Fällen wurden auch ergänzend mikroskopische Kontrollen durchgeführt.

Zur terminologischen Unterscheidung von Infusionslösungen mit und ohne Zusatz von Medikamenten wurden von der wissenschaftlichen Literatur der amerikanischen hospital pharmacy die Begriffe des parenteral vehicle (parenterales Infusionsmedium) und des parenteral drug product (parenterale Infusionslösung mit zusätzlichen Medikamenten) geprägt (11). In der vorliegenden Arbeit werden parenterale Infusionsmedien meist nur kurz als parenterale Flüssigkeit oder Lösung angesprochen, soweit die Gefahr von Mißverständnissen nicht gegeben ist.

Die Abkürzung t_{90} bedeutet die Zeit, innerhalb derer 90% oder mehr der ursprünglichen Konzentration eines Antibiotikums erhalten bleibt. Diese Abkürzung findet in den Tabellen und an einigen Stellen im Textteil Verwendung. Die Wahl von 10% als Grenzwert für den Aktivitätsverlust eines Antibiotikums ist allgemein üblich. Ein Aktivitätsabfall innerhalb dieses Bereichs wird im allgemeinen zugelassen (beispielsweise in der offiziellen Pharmakopöen der Vereinigten Staaten, Skandinaviens und anderer Länder). Wird dieser Grenzwert überschritten, so wird das Arzneimittel oder die parenterale Mischung als unstabil bzw. inkompatibel betrachtet (11). Der Begriff der Verwendungszeit eines bestimmten Antibiotikums in einer bestimmten parenteralen Zubereitung umfaßt als zusätzliches Kriterium auch die physikalische Kompatibilität der Lösung.

3. Begrenzung des Stoffumfanges

Im Textteil wird nur ein Teil der direkten Interaktionen von Antibiotika erwähnt, die in wissenschaftlichen Untersuchungen beschrieben wurden. Weitere sind in den Tabellen aufgeführt. Soweit in einer wissenschaftlichen Untersuchung nur die physikalische Kompatibilität einer be-

stimmten parenteralen Mischung vermerkt ist, wird diese Information auch nicht in den Tabellenteil übernommen, weil die bloße Kenntnis von physikalischer Kompatibilität keine Schlußfolgerung in Bezug auf die Brauchbarkeit einer bestimmten Mischung für die Infusionstherapie zuläßt.

Untersuchungsergebnisse über Stabilitätseigenschaften von gekühlten oder gefrorenen parenteralen Zubereitungen von Antibiotika sind von Belang, wenn parenterale Zubereitungen über längere Zeiträume im voraus hergestellt werden sollen.' In der vorliegenden Arbeit gehen wir jedoch davon aus, daß die intravenöse Zubereitung unmittelbar vor der Infusion fertiggestellt wird. Wir diskutieren nur solche Untersuchungsergebnisse, die die Stabilität und Kompatibilität von Antibiotika in Lösung bei Zimmertemperatur über einen Zeitraum von maximal 24 Stunden betreffen. Alle Kompatibilitätseigenschaften eines Medikamentes, die wir erwähnen, wurden im Temperaturbereich zwischen 20 und 25°C gewonnen, soweit wir nichts anderweitiges vermerken. Dies gilt für den Text- wie den Tabellenteil.

Eine Ausnahme von diesem Konzept wird nur in dem Abschnitt gemacht, der die Inaktivierung von Aminoglycosiden durch Penicillinabkömmlinge zum Inhalt hat, wo auch solche Untersuchungen mit einbezogen werden, die bei Körpertemperatur durchgeführt wurden.

Die Kombination von Antibiotika mit anderen Medikamenten in Konzentrationen, wie sie in Mischspritzen für intramuskuläre Anwendung auftreten, werden ebenfalls nicht besprochen.Wie allgemein bekannt ist, sind solche Mischungen obsolet, wenn sie auch in Einzelfällen folgenlos bleiben mögen.

Die intravenöse Darreichungsform von Amphotericin B weist in sofern eine Sonderstellung auf, als nur eine einzige zu ihrer Verdünnung geeignete intravenöse Lösung bekannt ist, nämlich 5%ige Glukoselösung. Von jeder Beimischung zu-

sätzlicher Medikamente wird in diesem Fall abgeraten, und wir werden im folgenden auf die ausführliche Literatur über beobachtete Inkompatibilitäten zwischen Amphotericin B und intravenösen Flüssigkeiten und Zusatzmedikamenten nicht mehr zurückkommen.

Für alle diese in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigten Punkte sei verwiesen auf die Tabellen in dem Handbuch von Trissél (130), das auch ein ausführliches Verzeichnis der wissenschaftlichen Literatur über parenterale Inkompatibilitäten enthält und auch Beipackzettel und wissenschaftliche Informationen der Hersteller sowie eine Reihe von persönlichen Mitteilungen von Herstellern an den Herausgeber auswertet.

Mögliche Interaktionen zwischen intravenös applizierten Medikamenten und den Plastikmaterialien der intravenösen Zuleitungssysteme waren Gegenstand experimentieller Untersuchungen. Soweit Antibiotika in solche Untersuchungen einbezogen waren, wurden keine signifikanten Interaktionen nachgewiesen (61).

I. Physikalische und chemische Kompatibilität von Aminoglykosiden mit parenteralen Zubereitungen

1. Kompatibilität von Aminoglykosiden mit parenteralen Infusionsmedien

Amikacin-Sulfat weist in wässriger Lösung und in den meisten intravenösen Infusionsmedien gute Stabilitätseigenschaften auf (57, 89). Eine Untersuchungsreihe, in der Amikacin in wässriger Lösung in Konzentrationen zwischen 39,5 und 250 mg/ml über einen Zeitraum von 46 Monaten bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, ergab, daß nach diesem Zeitraum stets mehr als 90% der ursprünglichen Aktivität nachweisbar waren (57).

Nunning und Granatek (89) untersuchten die chemische und physikalische Kompatibilität von Amikacin mit einer Reihe von häufig angewandten parenteralen Infusionsmedien. Es ergab sich, daß die physikalischen und chemischen Kompatibilitätseigenschaften von Amikacin-sulfat unabhängig davon waren, ob es in einer Konzentration von 0,25 oder 5 mg/ml vorlag. Alle parenteralen Zubereitungen zeigten physikalische Kompatibilität und eine Amikacinaktivität von mehr als 90% des ursprünglichen Wertes nach 24-stündiger Aufbewahrung bei Raumtemperatur (Tabelle 2). Ebenfalls unabhängig von der Amikacin - Konzentration wurde ein pH-Abfall von maximal 0,5 Einheiten innerhalb von 24 Stunden beobachtet.

Die Autoren zogen aus ihren Beobachtungen die Schlußfolgerung, daß Amikacin-sulfat in Konzentrationen bis zu 5 mg/ml bei Zimmertemperatur in allen von ihnen getesteten Infusionsmedien eine Verwendungszeit von mehr als 24 Stunden aufweist (89).

Wie aus den Untersuchungen von Chaudry et al. (22) hervorgeht, ist auch Netilmicin-sulfat in einer Konzentration von 3 mg/ml in einer Reihe von Infusionsmedien außerordentlich stabil (Tabelle 7). Während eines Zeitraumes von 7 Tagen zeigte keine der bei 25° C aufbewahrten parenteralen

Zubereitungen Änderungen in der antimikrobiellen Aktivität oder im pH. Ebensowenig ergaben sich irgendwelche Hinweise auf physikalische Inkompatibilität.

Tobramycin-Sulfat behielt in allen getesteten Infusionsmedien, mit Ausnahme einiger spezieller Elektrolytlösungen (Tabelle 9), über mehr als 24 Stunden mehr als 90% der ursprünglichen antimikrobiellen Aktivität. Bei Lösung von Tobramycin-sulfat in einer Mischung von 5% Alkohol und 5% Glukose, wurde eine sofortige Eintrübung der Lösung beobachtet (12).

Gentamicin- ebenso wie Kanamycin-sulfat behielt in mehreren Glukose- und Salzlösungen mehr als 24 Stunden lang mehr 90% seiner ursprünglichen Aktivität (29, 88, 135, 138, Tabellen 4 und 6).

2. Kompatibilität von Aminoglykosiden mit anderen Antibiotika in parenteralen Zubereitungen

Die chemischen Interaktionen zwischen den Aminoglykosiden und einigen halbsynthetischen Penicillinen werden in einem eigenen Abschnitt besprochen (Seite 15).
Nunning und Granatek (90) untersuchten die physikalischen und chemischen Kompatibilitätseigenschaften von Amikacin-sulfat in parenteralen Lösungen mit Zusatz eines weiteren Antibiotikums. Ihre Ergebnisse zeigen, daß Amikacin - verglichen mit anderen Aminoglykosiden - bessere Kompatibilitätseigenschaften aufweist, was mit der, von anderen Autoren berichteten, nur schwach ausgeprägten Inaktivierbarkeit von Amikacin durch halbsynthetische Penicilline übereinstimmt (1, 51, 107, 108).

Amikacin-Sulfat zeigte in allen getesteten Infusionsmedien Inkompatibilität mit Cephalothin-Natrium, Novobiocin-Natrium und Amp illin-Natrium (90).
Bei Mischung von Amikacin-sulfat mit Cephalothin-Natrium entwickelte sich innerhalb von 8 Stunden ein Präzipitat. Auch bei Mischung von Gentamicin-sulfat mit Cephalothin-Natrium in verschiedenen Glukose- und Kochsalzlösungen wurde die Bildung von Präzipitaten beobachtet (88, Tabelle 5).

Bei Mischung von Novobiocin-Natrium in einer Konzentration von 0,5 mg/ml und Amikacin-sulfat in einer Konzentration von 5 mg/ml kam es zu sofortiger Gasbildung und Eintrübung der Lösung. Diese Inkompatibilitätsreaktion ereignete sich in jeder von 30 unterschiedlichen Infusionsmedien, und wurde deshalb eher einer Interaktion zwischen den beiden Arzneimitteln als einer Interaktion zwischen Arzneimittel und Infusionsmedium zugeschrieben (90). Physikalische Inkompatibilität zwischen Novobiocin-Natrium und Streptomycin-sulfat wurde ebenfalls berichtet (105).

In parenteralen Zubereitungen mit 0,5 mg/ml Amikacin und 30 mg/ml Ampicillin unterlag Ampicillin innerhalb von 4 Stunden einem Aktivitätsverlust von mehr als 10% (90). Dies steht in Übereinstimmung mit der chemischen Inkompatibilität zwischen Ampicillin und Gentamicin in Kochsalz- und Glukoselösungen (88).

Alle anderen Antibiotika, die in der Studie von Nunning und Granatek (90) angewandt wurden, waren in mindestens einem Infusionsmedium mit Amikacin-sulfat physikalisch und chemisch kompatibel (Tabelle 3).

Tetracycline. Physiologische Kochsalzlösung mit 5% oder 2,5% Glukose und 0,5 mg/ml Chlortetracyclin sowie 5 mg/ml Amikacin entwickelten innerhalb von 8 Stunden einen mehr als 10%igen Aktivitätsverlaust von Amikacin. In allen anderen getesteten Infusionsmedien war die genannte Antibiotika-Kombination physikalisch und chemisch kompatibel und wies eine Verwendungszeit von 8 bzw. 24 Stunden auf (90, Tabelle 3). Oxytetracyclin und Amikacin entwickelten in allen Infusionssmedien, die Lactat enthielten, und in einigen speziellen Elektrolytlösungen, ein Präzipitat (Tabelle 3). Bei Mischung mit Tetracyclin verlor Amikacin innerhalb von 4 - 24 Stunden 10% seiner Aktivität, in Abhängigkeit vom benutzten Infusionsmedium (90, Tabelle 3). Kompatibilitätseigenschaften zwischen Tetracyclinen und weiteren Aminoglykosiden wurden bisher nicht untersucht, was auf die nur geringe klinische Bedeutung dieser äusserst selten angewandten Antibiotika-Kombinationen zurückzuführen sein dürfte.

Erythromycin verlor innerhalb von 4 Stunden mehr als 10% seiner ursprünglichen Aktivität, wenn es mit Amikacin in Glucose- oder Kochsalzlösung gemischt wurde. In einigen anderen Infusionsmedien erreichte diese Antibiotika-Kombination eine Verwendungszeit von bis zu 24 Stunden (90, Tabelle 3).

Chloramphenicol in einer Konzentration von 10 mg/ml und Amikacin in einer Konzentration von 5 mg/ml zeigten in allen getesteten Infusionsmedien mit Ausnahme von Ringerlactat-Lösung, in der sich während 24 Stunden eine Trübung entwickelte, physikalische und chemische Kompatibilität (90, Tabelle 3).

Die Mischung von Lincomycin und Amikacin war in allen getesteten Infusionsmedien über einen Zeitraum von 24 Stunden kompatibel (90).

Auch in parenteralen Mischungen mit Clindamycin, Polymyxin B, Colisthimethat oder Vancomycin behielt Amikacin über einen Zeitraum von 24 Stunden in allen getesteten Infusionsmedien seine antimikrobielle Aktivität.
All diese Mischungen waren auch während 24 Stunden physikalisch kompatibel (90, Tabelle 3).

Während die Kombination von 5 mg/ml Amikacin mit 10 mg/ml Cloxacillin als physikalisch und chemisch in allen getesteten Infusionsmedien kompatibel beschrieben wird (90), führt die parenterale Kombination von Gentamicin mit Cloxacillin zur Bildung eines Präzipitats, wenn man als Infusionsmedium eine Lösung von 4,3% Glucose mit 0,18% Kochsalz benutzt (88).

In der Arbeit von Nunning und Granatek (90) wurden auch parenterale Mischungen von Methicillin und Amikacin untersucht. Amikacin zeigte nach 8-stündiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur unveränderte antimikrobielle Aktivität; die Aktivität von Methicillin wurde nicht bestimmt. Zeichen physikalischer Inkompatibilität traten während des 8-stündigen Beobachtungszeitraumes nicht auf.

Die parenteralen Mischungen von Amikacin mit Oxacillin, Carbenicillin und Penicillin G - Kalium, hatten in allen

getesteten Infusionsmedien eine Verwendungszeit von 8 oder 24 Stunden (90, Tabelle 3).

Amikacin und Cephapirin sind physikalisch kompatibel, in Abhängigkeit vom jeweils verwendeten Infusionsmedium erfolgt aber innerhalb von 8 Stunden ein mehr als 10%iger Abbau der mikrobiologischen Aktivität einer der beiden Substanzen (90, Tabelle 3).

3. Inaktivierung von Aminoglykosiden durch halbsynthetische Penicilline

1971 veröffentlichten McLaughlin und Reeves (78) eine Untersuchung, in der sie eine signifikante Inaktivierung von Gentamicin durch Carbenicillin in vitro, im Tierversuch und schließlich auch in klinischen Tests nachwiesen. In den darauffolgenden Jahren erschienen zahlreiche Untersuchungen, in denen eine In-vitro- und In-vivo-Inaktivierung einer Reihe von häufig verwendeten Aminoglykosiden durch Penicillinabkömmlinge nachgewiesen wurde.

Das beträchtliche Interesse an dieser Antibiotika-Interaktion beruht auf der Häufigkeit, mit der Kombinationen eines Aminoglykosids und eines halbsynthetischen Penicillins angewandt werden, insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit durch gramnegative Bakterien hervorgerufenen Infektionen (14, 18, 34, 60), bei deren Behandlung ein synergistischer Effekt der genannten Antibiotika-Kombinationen nachgewiesen werden konnte (5, 18, 25, 83, 123, 124).

Zwischen Aminoglykosiden und Penicillinen spielen sich offensichtlich 2 Interaktionen mit einem gänzlich unterschiedlichen Interaktionsmechanismus ab:
Ein sich wechselseitig verstärkender Effekt, der am bakteriellen Mikroorganismus eintritt, und eine direkte chemische Reaktion, die für die Inaktivierung von Aminoglykosiden durch halbsynthetische Penicilline verantwortlich ist. Im Fall der Kombination von Carbenicillin mit Gentamicin wurde festgesellt, daß die berichtete Inaktivierung von

Gentamicin durch Carbenicillin der berichteten synergistischen Wirkung dieser Kombination durchaus nicht widerspricht, weil die kombinierte Wirkung von Gentamicin und Carbenicillin am bakteriellen Mikroorganismus normalerweise stattfinden kann, bevor ein signifikanter Abbau von Gentamicin eingetreten ist (116).

Die klinisch wichtige Frage dabei ist, ob und unter welchen Bedingungen es im Serum des Patienten zu einem Aminoglykosidabbau kommt, der klinisch relevant ist. Eine signifikante Reduktion der Gentamicin-Serum-Halbwertszeit durch Carbenicillin oder Ticarcillin konnte in einer Reihe von Fällen mit eingeschränkter Nierenfunktion nachgewiesen werden (13, 28, 33, 109, 133).
In einer klinischen Studie wurden auch reduzierte Gentamicin-Serumspiegel beschrieben, wenn dieses Aminoglykosid bei Patienten mit normaler Nierenfunktion mit Ticarcillin kombiniert wurde (82).

Was die Mischung von Aminoglykosiden und Penicillinen in Infusionsflüssigkeiten anbelangt, so raten alle Autoren, die sich mit dem Problem beschäftigen, von solchen Mischungen ab (82, 107, 121, 130).

Wie bereits erwähnt, waren die meisten der Autoren, die chemische Interaktionen zwischen Penicillinen und Aminoglykosiden untersuchen, an der Frage interessiert, inwieweit und unter welchen Bedingungen es aufgrund dieser Interaktion im Plasma des Patienten zu einem Verlust an antimikrobieller Aktivität kommt. Deshalb wurden die In-vitro-Untersuchungen, deren Ergebnisse im folgenden zusammengefaßt werden, in den meisten Fällen unter den Bedingungen von Körpertemperatur und physiologischem pH und bei therapeutischen Antibiotika-Konzentrationen durchgeführt.

Die mittlerweile vorliegenden in-vitro-Studien umfassen auf der einen Seite die meisten häufig verwandten Breitspektrum-Penicilline einschließlich der Acylureidopenicilline Azlocillin und Mezlocillin und auf der anderen Seite die Aminoglykoside Amikacin, Netilmicin, Sisomicin, Gentamicin und Tobramycin (Tabellen 12 - 17).

a) Unterschiedliche Inaktivierbarkeit der verschiedenen Aminoglykoside

Nach den übereinstimmenden Ergebnissen mehrerer Autoren ist -unabhängig vom jeweils verwendeten Penicillin und seiner Konzentration- Tobramycin das durch Penicilline am stärksten inaktivierte Aminoglykosid, gefolgt von Gentamicin, Sisomicin, Netilmicin und Amikacin (1, 47, 51, 107, 108).
Amikacin fiel in mehreren Untersuchungen durch seine stark ausgeprägte Resistenz gegen Inaktivierung durch Penicilline auf (1, 47, 51, 107, 108).
Nach 24-stündiger Inkubation mit Piperacillin oder Mezlocillin in Mischungsverhältnissen bis 200 : 1 (Penicillin zu Amikacin)wurde keine signifikante Inaktivierung von Amikacin beobachtet. Ebenso bei Inkubation mit Azlocillin in Mischungsverhältnissen bis zu 100 : 1 (1).
Pickering und Rutherford (108) beobachteten unveränderte antimikrobielle Aktivität von Amikacin und Netilmicin nach 24-stündiger Inkubation mit Azlocillin, Carbenicillin, Mecillinam, Mezlocillin und Piparacillin bei Mischungsverhältnissen bis zu 50 : 1. Wurden Mischungsverhältnisse von 100 : 1 und höher angewandt, so trat eine leichteInaktivierung von Amikacin und eine deutlich ausgeprägte Inaktivierung von Netilmicin auf (Tabellen 12 - 17).

b) Unterschiedliche inaktivierende Wirkung der verschiedenen Penicilline

Die Rate der Inaktivierung von Gentamicin durch die Carboxy-Penicilline Carbenicillin und Ticarcillin nach 24-stündiger gemeinsamer Inkubation bei einem Mischungsverhältnis von 50 : 1 in Humanplasma, lag in den entsprechenden Untersuchungen in einem Bereich zwischen 10 und 50% (33, 38, 51, 78, 107, 108, 116).
Eine vergleichende Untersuchung der inaktivierenden Wirkungen von Carbenicillin und Ticarcillin ergab keine signifikanten Unterschiede (51).

In den letzten Jahren erschienen einige In-vitro-Untersuchungen, die zeigten, daß auch Piperacillin, Mecillinam und die Acylureido-Penicilline Azlocillin und Mezlocillin eine ausgeprägte Inaktivierung von Aminoglykosiden bewirken, wobei die Inaktivierungsgeschwindigkeit etwas geringer ist als bei den Carboxy-Penicillinen beobachtet (1,47,108, Tabellen 12 - 17).

Henderson et al. (47), deren Untersuchung Gentamicin, Tobramycin und Netilmicin in Kombination mit Carbenicillin, Azlocillin und Mezlocillin einschloß, berichteten, daß Carbenicillin bei einer Konzentration von 0,5 mg/ml eine stärkere Inaktivierung eines jeden von ihnen untersuchten Aminoglykosids bewirkte, als Mezocillin oder Azlocillin bei gleicher Konzentration.

Bei Kombinationen eines Aminoglykosids mit Azlocillin wurde ein größerer Aktivitätsverlust gemessen als bei Kombinationen mit Mezlocillin oder Piperacillin (1); in der Arbeit von Henderson et al. (47) verblieben diese Unterschiede allerdings innerhalb der Fehlergrenzen der Nachweis-Methode.
Pickering und Rutherford (108) berichteten, daß in ihren Untersuchungen die Unterschiede in der Inaktivierung eines bestimmten Aminoglykosids durch verschiedene Penicilline nicht ausgesprägt genug waren, um als signifikant angesehen werden zu können.

c) Abhängigkeit der Aminoglykosid-Inaktivierung von der Penicillin-Konzentration und der Inkubationszeit

Das Ausmaß der Aminoglykosid-Inaktivierung ist nach den übereinstimmenden Ergebnissen aller mit diesem Thema befaßten Arbeiten mit der Konzentration des jeweiligen Penicillins und mit der Inkubationszeit positiv korreliert (1, 47, 78, 108, 111).

d) Einfluß des Inkubationsmediums und des pH

Die meisten Autoren arbeiteten mit Humanplasma als Inkubationsmedium.
Riff und Jackson (116), die den Einfluß des Inkubationsmediums auf die Inaktivierungsgeschwindigkeit untersuchten, beobachteten eine signifikante Verlangsamung der Inaktivierung von Gentamicin durch Carbenicillin mit wachsender Osmolarität des Inkubationsmediums,und insbesondere mit wachsender Protein-Konzentration. Die Halbwertszeit von 10 µg/ml Gentamicin bei gleichzeitiger Anwesenheit von 500 µg/ml Carbenicillin betrug in destilliertem Wasser 1 Stunde, in physiologischer Kochsalzlösung 10-12 Stunden,und in Humanplasma 24 Stunden.
In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen, berichteten Holt et al. (51), daß die Inaktivierung eines jeden von vier Aminoglykosiden durch Carbenicillin oder Ticarcillin in physiologischer Kochsalzlösung schneller ablief als in Phosphatpuffer,und am langsamsten in Humanplasma. Änderungen des pH im Bereich von 7,4 - 8,0 hatten keine signifikante Wirkung auf die Inaktivierungsgeschwindigkeit.

e) Inaktivierungsmechanismus

Der Mechanismus der Aminoglykosid-Inaktivierung durch halbsynthetische Penicilline ist noch nicht ganz geklärt. Die Vermutung, daß der Beta-Lactam-Ring durch die Methylamino-Gruppe des Aminoglykosids geöffnet wird, wird bestärkt durch die Beobachtung, daß ein intakter Beta-Lactam-Ring für die Interaktion notwendig ist (32, 88). Die Inaktivierung von Tobramycin durch Carbenicillin wird deutlich verlangsamt, wenn man Penicillinase hinzufügt (32).

Trotz der ähnlichen Beta-Lactam-Struktur von Cephalosporinen und Penicillinen sind die Versuche, eine Inaktivierung von Aminoglykosiden durch Cephalosporine nachzuweisen, in den meisten Fällen nicht erfolgreich gewesen (32,82,88,129). Die bei Mischung von

Kanamycin und Cephapirin beobachteten Resultate wurden auf Seite 47 besprochen (Tabelle 7).

Teil et al. (129) vermuten, daß die 6-4-Konfiguration der Doppelring-Struktur von Carbenicillin und Ticarcillin verantwortlich ist für ihre ausgeprägte inaktivierende Wirkung, im Gegensatz zu der stabilen 6-4-Ringstruktur von Cefamandol, einem Cephalosporin, das in den Untersuchungen von Teil et al. keinerlei Inaktivierung von Gentamicin bewirkte. Es sollte dabei aber nicht übersehen werden, daß die Autoren mit einem relativ niedrigen Mischungsverhältnis von Cefamandol und Gentamicin arbeiteten (ca. 4 : 1), und die Möglichkeit einer Interaktion bei höheren Mischungsverhältnissen von daher nicht ausgeschlossen werden kann.

Ähnlich sind die Ergebnisse von Edwards und Schentag (32) zu bewerten. Auch dem von ihnen beschriebenen Fehlen jeglicher signifikanten Interaktion zwischen Tobramycin und den Cephalosporinen Cephalothin, Cefazolin und Moxalactam lagen relativ niedrige Mischungsverhältnisse von 7 : 1 bis 15 : 1 (Cephalosporin zu Tobramycin) zugrunde.

Die beiden Aminoglykoside Sisomicin und Netilmicin zeigen eine sehr unterschiedlich stark ausgeprägte Inaktivierbarkeit durch halbsynthetische Penicilline, weisen aber eine ähnliche chemische Struktur auf, die sich lediglich durch eine Äthyl-Gruppe an der C1-Amino-Gruppe des Moleküls unterscheidet. Es wurde daher vermutet, daß die jeweilige Substitution an diesem Stickstoffatom verantwortlich ist für das Ausmaß der Inaktivierbarkeit eines bestimmten Aminoglykosids durch halbsynthetische Penicilline (108).

f) Schlußfolgerungen

In den bisher durchgeführten In-vitro -Untersuchungen wurde der Nachweis der Inaktivierung von Aminoglykosiden durch alle untersuchten halbsynthetischen Penicilline geliefert, einschließlich der neuen Acylureido-Penicilline, sowie Piperacillin und auch Mecillinam. Das Ausmaß der Inaktivierung hängt ab vom Inkubationsmedium, der Penicillin-Konzentration und der Inkubationszeit. Tobramycin ist das am wenigsten stabile Aminoglykosid, Amikacin das stabilste, gefolgt von Netilmicin.

Die Unterschiede in der Inaktivierbarkeit von Aminoglykosiden werden klinisch relevant, wenn ein Aminoglykosid über einen Zeitraum von mehr als 8 Stunden mit relativ hohen Konzentrationen eines halbsynthetischen Penicillins in Kontakt ist, wie dies bei der antibiotischen Behandlung von Patienten mit verminderter Nierenfunktion auftreten kann. Farchione (35) betont die Wichtigkeit dieser Tatsache insbesondere bei der Behandlung von schwerkranken Patienten mit Defekten des Immunsystems. Soll in solchen Fällen eine Kombinationsbehandlung mit einem Aminoglykosid und einem Penicillin erfolgen, so scheint Amikacin das Aminoglykosid der ersten Wahl zu sein.

Die Mischung von Aminoglykosiden und Penicillin-Abkömmlingen in parenteralen Lösungen sollte vermieden werden. Wenn eine kombinierte Antibiotika-Therapie mit Aminoglykosiden und Penicillinen erforderlich ist, so sollten diese beiden Antibiotika getrennt appliziert werden.

4) Kompatibilität von Aminoglykosiden mit nichtantibiotischen Medikamenten in Infusionslösungen

Amikacin-Sulfat zeigte in allen untersuchten Infusionsmedien physikalische oder chemische Inkompatibilität mit Chlorothiazid-, Phenytoin-, Heparin-, Nitrofurantoin-, Sulfadiazin-, Thiopental- und Warfarin-Natrium (91, Tabelle 3).

Präzipitat-Bildung, die innerhalb von 4 Stunden in intravenösen Zubereitungen mit Amikacin und Chlorothiazid-Natrium auftrat, wurde dem sauren pH der Mischungen zugeschrieben, der im Bereich zwischen 4,7 und 6,7 lag. Der für Chlorothiazid-Natrium empfohlene pH-Bereich liegt zwischen 9,2 und 10,0; in leicht sauren Lösungen wird Chlorothiazid-Natrium in die weniger lösliche freie Säure umgewandelt, die als Niederschlag ausfällt (91).

Eine ähnliche Erklärung findet die Präzipitat-Bildung in Mischungen, die Amikacin-sulfat und Phenytoin-, Sulfadiazin- oder Thiopental-Natrium enthalten. Für parenterale Lösungen mit diesen Natrium-Salzen wird jeweils ein pH-Bereich zwischen 10,0 und 12,5, zwischen 8,5 und 10,5 bzw. zwischen 10,0 und 11,0 empfohlen; die parenteralen Mischungen mit Amikacin (5 mg/ml) wiesen jedoch durchwegs pH-Werte unterhalb von 6,7 auf (91).

Sulfadiazin-Natrium zeigte auch bei Mischungen mit anderen Aminoglykosiden wie Gentamicin (320 µg/ml), Kanamycin (4 mg/ml) oder Streptomycin (4 mg/ml) Anzeichen physikalischer Inkompatibilität, unabhängig davon, ob physiologische Kochsalzlösung oder Glucoselösung als Infusionsmedium benutzt wurde (118).

Parenterale Zubereitungen mit Heparin-Natrium und Amikacin-sulfat fielen durch sofortige Präzipitatbildung auf. Nachdem Heparin-Natrium in einem weiten pH-Bereich von 3,2 bis 9,2 in zahlreichen parenteralen Flüssigkeiten stabil ist (50, 96), wurde die beobachtete Inkompatibilität einer chemischen Reaktion zwischen dem Heparin- und dem Amikacin-Molekül zugeschrieben (91).

Ähnliche Ergebnisse werden auch bei Mischungen von anderen Aminoglykosiden mit Heparin beschrieben. Die Mischung von Gentamicin-sulfat mit Heparin-Natrium bewirkte eine sofortige Präzipitatbildung bzw. eine Eintrübung der parenteralen Zubereitung, wenn als Infusionsmedium 5%ige Glucoselösung bzw. physiologische Kochsalzlösung verwendet wurde (118, 55). Präzipitatbildung bei Mischungen von Kanamycin oder Streptomycin mit Heparin wurde von einer Reihe von Autoren beschrieben (6, 36, 55, 96, 105, 118). Antagonistische Wirkungen von Heparin

auf die antimikrobielle Aktivität von Amikacin wurden nachgewiesen, waren aber bei Verdünnung reversibel (87, 115).

Mischungen von Amikacin-sulfat mit weiteren von Nunning und Granatek (91) untersuchten Arzneistoffen waren in den meisten Infusionsmedien über einen Zeitraum von mindestens 8 Stunden physikalisch und chemisch kompatibel (Tabelle 3).

In Bezug auf die Kompatibilität mit einem parenteralen Vitaminpräparat, das Vitamin-B-Komplex und Vitamin C enthielt, wurde Amikacin-sulfat von Netilmicin-sulfat übertroffen. Parenterale Verabreichungen von Vitamin-B-Komplex und Vitamin C zusammen mit Netilmicin-sulfat (3mg/ml) zeigten nach 7-tägiger Aufbewahrung bei Raumtemperatur keinerlei Anzeichen von physikalischer Inkompatibilität (22), während eine entsprechende Mischung mit Amikacin-sulfat (5 mg/ml) anstatt Netilmicin-sulfat innerhalb von 24 Stunden ein rötliches Präzipitat erkennen ließ (91).

II. Physikalische und chemische Kompatibilität von Betalactam-Antibiotika mit parenteralen Zubereitungen

(i.) PENICILLINE

Über die Kompatibilitäts-Eigenschaften einer großen Anzahl von Penicillinen mit parenteralen Infusionsmedien und zusätzlichen Medikamenten liegen Untersuchungen vor. Eine Gruppe skandinavischer Wissenschaftler widmete sich innerhalb ihres Projekts "Untersuchungen über die Stabilität und Kompatibilität von Medikamenten in Infusionsflüssigkeiten" insbesondere dem Einfluß verschiedener Faktoren, wie Antibiotika-Konzentration, pH, katalytische Wirkung von Kohlenhydraten etc. auf die Stabilität von Ampicillin, Cloxacillin und Penicillin G. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte die Inkompatibilität eines dieser Antibiotika mit bestimmten Infusionsmedien und mit bestimmten Zusatzmedikamenten in vielen Fällen vorhergesagt werden (64, 65, 70, 125).

1. Ampicillin

(a) Faktoren, die die Stabilität von Ampicillin in parenteralen Infusionsmedien beeinflussen.

Die Stabilität von Ampicillin in Infusionsmedien hängt ab vom pH, von der Osmolarität, von der Anwesenheit von Puffersubstanzen, von der Temperatur der Lösung und insbesondere von der Ampicillin-Konzentration (2, 8, 53, 72, 76, 112, 119, 125, 126, 131, 135).

Ampicillin unterliegt der hydrolytischen Spaltung des Betalactam-Rings. Die Kinetik dieser Hydrolyse wird durch allgemeine Säuren- und Basenkatalyse beeinflußt (53, 125). Die damit gegebene pH-Abhänigkeit der Abbaugeschwindigkeit von Ampicillin wurde von verschiedenen Autoren in der Form einer pH-Geschwindigkeits-Charakteristik dargestellt. Eine solche Darstellung geht von einer konstanten Ionen -Konzentration der Lösung aus und ordnet jedem pH-Wert der Lösung die dazugehörige Abbaugeschwindig-

keit von Ampicillin zu. Die von Hou und Poole (53) erstellte pH-Geschwindigkeits-Charakteristik für Ampicillin zeigt eine maximale Stabilität bei einem pH-Wert von 4,85 in Pufferlösungen mit einer Ionen-Konzentration von 0,5 mmol/ml und bei einem pH-Wert von 5,85 in Abwesenheit von Pufferionen. In guter Übereinstimmung damit zeigt die bei einer Ionen-Konzentration von 0,3 mmol/ml gewonnene pH-Geschwindigkeits-Charakteristik von Stjernström et al. (125), daß Ampicillin bei einem pH-Wert von 5,2 die geringste Inaktivierungsgeschwindigkeit aufweist, so daß nach ca. 10 Tagen noch mehr als 90% der ursprünglichen antimikrobiellen Aktivität nachweisbar ist.

Im Unterschied zu diesen Ergebnissen gaben Raffanti und King (112) den pH-Wert der größten Ampicillin-Stabilität mit pH 7,5 an. Es ist dabei aber zu beachten, daß die Autoren mit Phosphat- und Citratpuffer arbeiteten. Ihre Feststellung, daß bei einem pH von 4,98 innerhalb von 4 Stunden 25% der ursprünglichen Ampicillin-Konzentration abgebaut waren, ist erklärbar aufgrund der spezifischen katalytischen Wirkung des Citratpuffers, der die Abbaugeschwindigkeit von Ampicillin bei diesem pH um einen Faktor von ca. 1,7 beschleunigt (125).

Ampicillin in wässriger Lösung wird innerhalb von 24 Stunden zu weniger als 10% abgebaut, falls der pH innerhalb eines pH-Bereiches von 2,75 bis 8,35 liegt (125).

Hou und Poole (53) untersuchten die Abhängigkeit des Ampicillin-Abbaus von der Elektrolyt-Konzentration und beschrieben eine lineare positive Elektrolyt-wirkung bei pH 1,20 (0,08 N HCl), das heißt, die Abbaugeschwindigkeit von Ampicillin stieg proportional mit der Elektrolyt-Konzentration der Lösung.

Bei pH 4,49 wurde keine Elektrolyt-Wirkung beobachtet. Stjernström et. al. (125) untersuchten ebenfalls die Abhängigkeit der Abbaugeschwindigkeit von Ampicillin von der Ionen-Konzentration, benutzten dabei aber verschiedene Pufferlösungen anstelle von HCL. Dabei ergab sich das Fehlen jeglicher Elektrolyt-Wirkung bei pH 4,03 (0,05 M Acetat-Puffer) und bei pH 5,88 (0,05 M Citrat-Puffer). Eine positive lineare Elektrolyt-Wirkung wurde im alkalischen pH-Bereich, nämlich bei pH 8,12 (0,08 M Phosphat-Puffer) nachgewiesen.
Die Autoren führen aus, daß eine Verdoppelung der Elektrolyt-Konzentration von 0,15 (ein bei parenteralen Elektrolyt-Lösungen häufig vorkommender Wert) auf 0,30 Millimol pro ml die Abbaugeschwindigkeit von Ampicillin um ca. 25 % beschleunigt, falls der pH der Lösung im alkalischen Bereich liegt.
Savello und Shangraw (119) bestimmten die Abbaugeschwindigkeit von Ampicillin in wässriger Lösung in Abhängigkeit von der Ampicillin-Konzentration. Die Autoren stellten Lösungen mit einer Ampicillin-Konzentration von 1 % bis 15 % her,und inkubierten sie über einen Zeitraum von 8 Stunden bei 50 Grad Celsius. Die Ergebnisse zeigten, daß sich mit aufsteigender Ampicillin-Konzentration die Ampicillin-Abbaurate von 0,8 auf 10,4 % erhöhte. Auch Aswin und Lynn (8) wiesen dieses Phänomen nach. Als Erklärung der mit zunehmender Ampicillin-Konzentration zunehmenden Abbaugeschwindigkeit schlugen sie vor, daß jeweils eine Aminogruppe von der Seitenkette eines Ampicillin-Moleküls eine nucleophile Spaltung des Betalactamrings eines anderen Moleküls begünstigen kann,und daß eine solche autokatalytische Reaktion bei höheren Ampicillin-Konzentrationen häufiger auftritt als bei niedrigen.

Eine weitere Möglichkeit ist die Polymerisation von Ampicillin, die mit zunehmender Ampicillin-Konzentration im höheren Ausmaß für die Ampicillin -Inaktivierung bestimmend ist (63, 121). Darin könnte die Erklärung für die abweichenden Resultate von Stratton und Sandmann (126) liegen, die Ampicillin-Lösungen zwischen 2 und 10 % untersuchten und keine signifikante Abhängigkeit der Ampicillin-Abbaugeschwindigkeit von der Ampicillin-Konzentration feststellen konnten, wenn der pH der Lösung bei konstant 8,0 oder konstant 9,15 gehalten wurde. Die Autoren arbeiteten jedoch mit einer optischen Nachweismethode, ohne zu überprüfen, ob diese Methode Ampicillin-Polymere von intakten Ampicillin-Monomeren unterscheidet.
Bei Vorliegen einer 10 %igen Ampicillin-Kalium-Lösung in Wasser wurde die Bildung von Polymeren mit bis zu 9 Ampicillin-Resten innerhalb von 24 Stunden dokumentiert (63). Bei Konzentrationen in diesen Größenordnungen ist Dimerisation die quantitaiv domenierende Abbaureaktion von Ampicillin (20). Der Beitrag der Dimerisation zum Abbau von Ampicillin nimmt bei abnehmender Konzentration erheblich ab, ist aber bei 2 %igen Lösungen noch signifikant. Aufgrund der Antigen — Eigenschaft von Ampicillin-Dimeren- und Polymeren schlägt Bundgard (20) vor, daß in der Klinik Ampicillin-Lösungen mit möglichst niedriger Konzentration hergestellt und appliziert werden sollten (20).
Die beschleunigende Wirkung der Temperatur auf den Abbau von Ampicillin wurde von einer Reihe von Autoren nachgewiesen(2,8, 72, 119, 131, 135).
In bezug auf den katalytischen Effekt von Puffersubstanzen auf den Ampicillin-Abbau, wurde in verschiedenen Untersuchungen festgestellt, daß Lactatpuffer eine größere katalytische Wirkung zeigen als Acetat-Puffer (36, 56, 72, 125, 135, Tabelle 18).
Die Anwesenheit von 0,1 M Natrium-lactat in einer Ampicillin-Lösung mit einem pH von 8,0 bewirkt nach Stjernström (125) eine ca. 10-fach beschleunigte Inaktivierung von Ampicillin. Ampicillin-Lösungen mit

einem pH um 5,0 mit einem Zusatz von 20 - 40 mM Acetat weisen eine um 30 - 40 % höhere Abbaugeschwindigkeit auf als Lösungen ohne Acetat mit dem selben pH. In höheren pH-Bereichen nimmt die katalytische Wirkung von Acetat ab, bei pH 7 ist sie bereits vernachlässigbar gering (125).

Ein Gehalt von 0,01 M Citrat beschleunigt bei pH 5 den Ampicillin-Abbau um ca. 70 % und bei pH 7 um ca. 5 %. In höheren pH-Bereichen ist kein Einfluß auf den Ampicillin-Abbau mehr nachweisbar. Phosphat in einer Konzentration von 0,01 M beschleunigt den Ampicillin-Abbau bei pH 7 um ca. 18 % und bei pH 8 um ca. 34 %. Ampicillin in isotoner Bicarbonat-Lösung mit einem pH von 8,3 weist eine um den Faktor 1,8 beschleunigte Inaktivierung auf, verglichen mit einer Lösung mit gleichem pH-Wert und gleicher Ionenkonzentration aber ohne Bicarbonat (125).
Ähnlich wie Penicillin G (70) ist auch Ampicillin in alkalischen Kohlehydratlösungen einem dramatisch beschleunigten Abbau unterworfen. Dies ist ein ernstes Problem, weil Ampicillin-Natrium den pH von Kohlehydratlösungen im allgemeinen zur alkalischen Seite hin verschiebt. Eine bei dieser Inaktivierungsreaktion beobachtete beschleunigende Wirkung von Spurenmengen von Eisen kann durch Zugabe von Citrat aufgehoben werden.

(b) Stabilität von Ampicillin in parenteralen Infusionsmedien

Die Stabilitätseigenschaften von Ampicillin in verschiedenen Infusionsmedien sind in Tabelle 18 zusammengestellt. In Glucose- und Fructose-Lösungen ist Ampicillin auch bei niedrigen Konzentrationen relativ instabil. Innerhalb von 24 Stunden werden zwischen 21 und 80 % der ursprünglichen Ampicillin-Menge

abgebaut (73, 135, 138). Ampicillin in 5 %iger Glucose-Lösung sollte im Hinblick auf den kurzen Zeitraum, in dem bereits 10 % oder mehr der ursprünglichen antimikrobiellen Aktivität inaktiviert sind, je nach der verwendeten Ampicillin-Konzentration innerhalb von einer halben bis einer Stunde nach der Herstellung der Lösung infundiert sein. Eine geeignete Methode ist die Kurzinfusion von Ampicillin in einer Infusionsflüssigkeit mit einem Volumen von nicht mehr als 100 ml (29). Diese Empfehlung gilt auch für parenterale Zubereitungen von Ampicillin in Fructose-, Sucrose- und Mannitollösungen (76).

Ampicillin in physiologischer Kochsalzlösung bringt keine Stabilitätsprobleme mit sich (8, 29, 41, 63, 125, 135). Wird als Infusionsmedium für Ampicillin eine Multielektrolytlösung verwendet, so sollte diese eher Acetat als Lactat enthalten (56, 125, 135).

Untersuchungen über die Kompatibilität von Ampicillin mit parenteralen Nährlösungen, bei denen sowohl Lösungen kristalliner Aminosäuren als auch Proteinlösungen getestet wurden, brachten in einigen Fällen physikalische Inkompatibilität zum Vorschein und ergaben Aktivitätsverluste von 12 - 25 % innerhalb von 24 Stunden (36, 41, 76).

Die Stabilität von Ampicillin in Dextranlösungen hängt stark von der Ampicillin-Konzentration ab, mit einem t_{90}-Wert von 1,5 bis 6,5 Stunden.

(c) Kompatibilität von Ampicillin mit anderen Medikamenten in parenteralen Mischungen

Es lassen sich drei verschiedene Arten von Wechselwirkungen zwischen Ampicillin und anderen Medikamenten in parenteralen Zubereitungen unterscheiden: Ampicillin übt eine Pufferwirkung aus, die in

Glucose-Lösungen einen alkalischen pH von ca. 8,3 erzeugt und den Abbau von Medikamenten mit pH-abhängigen Stabilitätseigenschaften wie beispielsweise Flucloxacillin, beschleunigen kann (76). Wegen der chemischen Struktur eines halbsynthetischen Penicillins zeigt Ampicillin Interaktionen mit Aminoglykosiden (88, 92). Außerdem wurde bei Mischung des als Natriumsalz vorliegenden Ampicillin mit bestimmten HCl-Verbindungen Präzipitatbildungen beobachtet (118).

Ampicillin zeigte physikalische Inkompatibilität mit Chlorpromazin-HCl, Hydralazin-HCl, Prochlorperazinedisylat und Dopamin-HCl (118). Zahlreiche andere von Riley (118) untersuchte Medikamente waren mit Ampicillin physikalisch kompatibel; außerdem konnte die physikalische Kompatibilität von Ampicillin mit Cimetidin-HCl in Glucose-Lösung und physiologischer Kochsalzlösung nachgewiesen werden (136).

Bei Mischung mit Heparin-Natrium in pysiologischer Kochsalzlösung behielt Ampicillin seine antimikrobielle Aktivität über einen Zeitraum von 8 bis 24 Stunden in Abhängigkeit von der Konzentration beider Medikamente (36,50, 55). Sogar eine Verbesserung der Ampicillin-Stabilität durch Heparin wurde beobachtet, wobei der zugrunde liegende Mechanismus allerdings unklar blieb (36). Eine ähnliche Wirkung wurde bei Hydrocortison beobachtet, das ebenfalls die Stabilität von Ampicillin verbesserte. Diese Eigenschaft von Hydrocortision war innerhalb des Bereichs zwischen 50 und 1800 Mikrogramm pro Milliliter weitgehend unabhängig von der Hydrocortison-Konzentration. In Ringer-Lactat-Lösung, in der Ampicillin innerhalb von 24 Stunden bis auf eine Restaktivität von weniger als 30 % abgebaut wird (135, 36), erhöhte die gleichzeitige Anwesenheit von 200 - 400 Mikrogramm pro Milliliter Hydrocortison die nach Ablauf von 24 Stunden

nachgewiesene Ampicillin-Aktivität auf 97 bis 99 % (36). Bei relativ hohen Konzentrationen von Ampicillin (20 Milligramm pro Milliliter) wurde eine solche Wirkung von Hydrocortison nicht nachgewiesen (76).

Was chemische Interaktionen von Ampicillin mit anderen Antibiotika anbelangt, so wurde eine rasche Ampicillin-Inaktivierung in der Gegenwart von Amikacin-sulfat nachgewiesen (90). Auch eine Interaktion von Ampicillin mit Gentamicin ist seit längerem bekannt. Die Inaktivierung von 50 % der ursprünglichen Gentamicin-Aktivität durch Ampicillin innerhalb von 2 Stunden wurde beschrieben (76, 88).

Um die Wechselwirkung von Ampicillin mit anderen Penicillinen zu untersuchen, wurden Ampicillin und Flucloxacillin in gleicher Konzentration in eine Reihe von parenteralen Infusionsmedien gegeben (76). In physiologischer Kochsalzlösung ebenso wie in Ringer-Lactat-Lösung zeigte keines der beiden Antibiotika innerhalb von 24 Stunden einen signifikanten Aktivitätsverlust; in 1,4 %iger Natriumbicarbonat-Lösung lief die Inaktivierung bei der Antibiotika bei gemeinsamer Inkubation mit der selben Geschwindigkeit ab wie bei getrennter Inkubation. Aber in allen Infusionsmedien, die Glucose enthielten, vergrößerte die Pufferkapazität von Ampicillin die Abbaugeschwindigkeit von Flucloxacillin. Die Inaktivierung von Flucloxacillin betrug in der Gegenwart von Ampicillin in 4 Stunden 8 bis 13 % und in 24 Stunden 20 bis 32 %, verglichen mit 6 % Inaktivierung oder weniger bei alleiniger Inkubation von Flucloxacillin. Auf der anderen Seite wurde der Abbau von Ampicillin in Glucose-Medien durch die Anwesenheit von Flucloxacillin verlangsamt (76, Tabellen 18 und 24).

2. Carbenicillin

Carbenicillin ist säurelabil, der pH-Wert maximaler Stabilität für Carbenicillin liegt bei pH 6,5 (137). In den meisten untersuchten Infusionsmedien wurde eine ausreichende Stabilität von Carbenicillin nachgewiesen (Tabelle 20). Die Interaktionen von Carbenicillin mit Aminoclycosiden werden in einem eigenen Abschnitt besprochen (Seite 15ff.). Kompatibilität mit Hydrocortison in verschiedenen Konzentrationen wurde beschrieben (76, 138).

Tetracylin-HCl und davon abgeleitete Antibiotika, ebenso wie eine häufig in parenteraler Form verabreichte Kombination von Vitamin-B-Komplex und Ascorbin-Säure verschoben den pH der Mischung in den sauren Bereich, und das ebenfalls hinzugefügte Carbenicillin wurde rasch abgebaut, oder es kam sogar zu physikalischen Inkompatibilitätsreaktionen (73, 138).

Die ähnliche chemische Struktur von Ticarcillin legt nahe, daß diese antibiotische Substanz ähnliche Kompatibilitätseigenschaften hat wie Carbenicillin. In bezug auf Interaktionen mit Aminoglykosiden wurde diese Vermutung experimentell bestätigt (siehe Seite 17).

3. Cloxacillin

(a) Stabilität von Cloxacillin in parenteralen Infusionsmedien

Über die Stabilität von Cloxacillin in Infusionslösungen liegen Untersuchungsergebnisse von Landersjö et. al. (64) vor, die eine jodometrische Nachweismethode benutzten. Dabei wurden Cloxacillin-Lösungen über einen pH-Bereich von 3 bis 10 bei Raumtemperatur untersucht; es wurde nachgewiesen, daß der Abbau von Cloxacillin einer Reaktionskinetik erster Ordnung folgt.

Die pH-Geschwindigkeit-Charakteristik (siehe Seite 24), die von den Autoren ermittelt wurde, zeigt eine maximale Stabilität von Cloxacillin bei einem pH um 6,3, entsprechend einem t_{90}-Wert von etwa 12 Tagen. Im pH-Bereich zwischen 4,0 und 8,6 erreicht t_{90} ca. 48 Stunden, im pH-Bereich zwischen 3,2 und 9,4 sind es noch 6 Stunden.

Cloxacillin unterliegt einer leichten positiven Elektrolyt-Wirkung, also einem mit vergrößerter Elektrolyt-Konzentration beschleunigten Abbau, bei pH 7,76, während bei pH 3,92 keine Elektrolyt-Wirkung beobachtet wurde. Demnach ist der Einfluß der Elektrolyt-Konzentration innerhalb des für parenterale Lösungen anzunehmenden pH-Bereichs nur leicht: Eine Zunahme der Elektrolyt-Konzentration von 0,15 (physiologische Kochsalzlösung) auf 0,30 beschleunigt bei einem pH zwischen 7,5 und 8 den Cloxacillin-Abbau um ca. 10 %.

Um die katalytische Wirkung von Puffersubstanzen auf den Abbau von Cloxacillin zu untersuchen, wurde Cloxacillin jeweils mit Acetat, Citrat, Phosphat, Lactat oder Bicarbonat kombiniert. Während Elektrolyt-Konzentration, pH und Temperatur (25 Grad Celsius) konstantgehalten wurden, wurde die Konzentration der jeweiligen Puffersubstanz variiert.

Der Abbau von Cloxacillin in Infusionsflüssigkeiten mit pH-Werten um 5 und einer Acetat-Konzentration von 20 - 40 mEq ging um etwa 40 bis 70 % schneller vor sich als in Flüssigkeiten mit demselben pH ohne Acetat. Citrat hat bei niedriger Konzentration (0,1 M) eine nur geringfügige Wirkung auf die Abbaugeschwindigkeit von Cloxacillin; wenn Cloxacillin zu mäßig sauren Infusionsflüssigkeiten (pH 3 - 4) hinzugeführt wird, empfehlen Ladersjö et al. (64) die Verwendung kleiner Mengen von Citrat als Puffersubstanz, um die parenterale Zubereitung in einen pH-Bereich um 6 zu bringen.

Durch Phosphat-Puffer in einer Konzentration von 0,01 M wird die Abbaugeschwindigkeit von Cloxacillin bei pH 7,8 um ca. 10 % beschleunigt. In niedrigeren pH-Bereichen nimmt die katalytische Wirkung von Phosphat aufgrund der abnehmenden Konzentration an Monohydrogenphosphat ab (64).

Bei einem pH von 8,3 nimmt die katalytische Wirkung von Bicarbonat auf die Abbaugeschwindigkeit von Cloxacillin mit der Bicarbonat-Konzentration linear zu. Die Abbaugeschwindigkeit von Cloxacillin in isotoner Bicarbonat-Lösung bei pH 8,3 ist ca. 30 % höher als in einer Lösung ohne Bicarbonat mit dem selben pH und derselben Ionenkonzentration (64).

Lactat-Puffer in einer Konzentration von 0,1 M beschleunigt die Abbaugeschwindigkeit von Cloxacillin ungefähr auf das 40-fache. Dabei ist diese Wirkung innerhalb eines Konzentrationsbereichs von 0,1 M bis 0,5 M unabhängig von der Lactat-Konzentration. Wird in eine parenterale Zubereitung von Cloxacillin mit Lactat (0,1 bis 0,3 M) zusätzlich Citrat hinzugefügt (0,01 M), so vermindert sich die katalytische Wirkung von Lactat auf die Abbaugeschwindigkeit von Cloxacillin erheblich (64).

Der Einfluß von Kohlenhydraten auf den Abbau von Cloxacillin hängt stark vom pH der Flüssigkeit ab. Im Bereich um pH 4 wird der Abbau von Cloxacillin durch Glucose und Fructose in den in Infusionslösungen üblicherweise verwendeten Konzentrationen nicht beeinflußt. In alkalischen Kohlenhydratlösungen wird jedoch Cloxacillin ebenso wie andere Penicilline rasch abgebaut (122). Die Wirkung von Äthanol wurde von Landersjö et. al. (64) untersucht, ein Einfluß auf die Abbaugeschwindigkeit von Cloxacillin wurde innerhalb eines für parenterale Zubereitungen realistischen Konzentrationsbereichs nicht nachgewiesen (64).

(b) Kompatibilität von Cloxacillin mit parenteralen Zubereitungen

Die Verwendungszeit (t_{90}) von Cloxacillin überschreitet im pH-Bereich zwischen 4,0 und 8,6 den Zeitraum von 24 Stunden. Physiologische Kochsalzlösung , isotone Natriumlactat-Lösung, Refundex® (Pharmacia)und 5%ige Glucose-Lösung weisen pH-Werte auf, die in diesem Bereich liegen. In 20 %iger Fructose-Lösung und in 10 %iger Invertzuckerlösung wurde nach Zugabe von 4 Milligramm pro Milliliter Cloxacillin-Natrium ein pH von 4,0 erreicht. Es muß dabei aber berücksichtigt werden, daß durch den Abbau von Cloxacillin saure Produkte entstehen, was sich in Abhängigkeit vom ursprünglichen pH und der Cloxacillin-Konzentration sowie von der Geschwindigkeit des Cloxacillin-Abbaus und der Pufferkapazität der Lösung auf den End-pH auswirkt. Die Kompatibilitätseigenschaften von Cloxacillin in einigen häufig verwendeten Infusionslösungen sind in Tabelle 22 zusammengefaßt (29, 64, 76).

4. Methicillin

Methicillin unterliegt wie andere Penicilline der Hydrolyse des Betalaktamrings. Der für die Stabilität von Methicillin günstige pH-Bereich ist relativ eng und liegt zwischen 6,5 und 7 (25).
Die Hydrolyse von Methicillin in physiologischer Kochsalzlösung, Glucoselösung oder Ringerlösung erzeugt saure Abbauprodukte und ist von einem pH-Abfall begleitet, der wiederum den Methicillin-Abbau beschleunigt. In pH-Bereichen unterhalb von 4 wurde auch die Ausfällung oder Kristallisation des als freie Säure vorliegenden Methicillin-Moleküls beobachtet (76).
Ungepuffertes Methicillin hatte in der Arbeit von Lynn (76) in den oben erwähnten Infusionslösungen nur eine

Verwendungszeit von 4 bis 6 Stunden.
Andere Autoren untersuchten die Stabilität von gepufferten Methicillin-Präparaten, die pro 1000 mg Methicillin 50 mg Citrat-Natrium enthielten. In den meisten Infusionslösungen zeigte sich ausreichende Stabilität von gepufferten Methicillin (72, 98, 135, Tabelle 26).
Ähnliche Ergebnisse erhielt man bei der Überprüfung der Kompatibilität von Methicillin mit Infusionslösungen zur vollständigen parenteralen Ernährung. Lynn (76) konnte bei ungepuffertem Methicillin in 10 %igem Protein-Hydrolysat innerhalb von 48 Stunden einen Aktivitätsverlust von 27 % nachweisen, während Feigin (36) und Reed (114) bei Verwendung von gepuffertem Methicillin, das entweder mit Aminosäure- oder mit Proteinlösung gemischt war, keinen signifikanten Verlust an antimikrobieller Aktivität über einen Zeitraum von 24 Stunden feststellen konnten.
Eine katalytische Wirkung von Puffersubstanzen auf den Abbau von Methicillin konnte nicht nachgewiesen werden; Citrat-, Acetat- und Bicarbonatpuffer hatten keine signifikante Wirkung auf die Abbaugeschwindigkeit von Methicillin (125).

Die meisten der physikalischen Inkompatibilitäten, die bei Mischung zusätzlicher Pharmaca mit Methicillin in parenteralen Infusionslösungen festgestellt wurden, wurden dadurch verursacht, daß der pH der Lösung durch die andere Substanz in den sauren Bereich verschoben wurde. Beispiele sind dafür die Inkompatibilität von Methicillin mit Tetracyclin-HCl (6) und mit Vancomycin-HCl (46).
Nunning (90) wies außerdem nach, daß bei einer Mischung von Methicillin mit Amikacin in einem Konzentrationsverhältnis von 4 : 1 innerhalb von 24 Stunden ein Verlust von 10 % der ursprünglichen antimikrobiellen

Aktivität von Amikacin eintritt (Tabelle 26).

5. Nafcillin

Auch die Stabilität von Nafcillin ist pH-abhängig, mit einem optimalen pH-Bereich zwischen 5,0 und 8,0. Parenterale Zubereitungen von Nafcillin-Natrium in Konzentrationen zwischen 2 und 30 mg pro Milliliter in einer Reihe von häufig genutzten Infusionslösungen mit einem pH zwischen 5,0 und 8,0 zeigten physikalische Kompatibilität und einen Aktivitätsverlust von weniger als 10 % innerhalb von 24 Stunden (104, Tabelle 27).

Die physikalische Inkompatibilität von Nafcillin-Natrium mit ungepufferter Ascorbinsäure-Lösung dürfte auf den zu niedrigen pH dieser Lösung zurückzuführen sein (6).

6. Oxacillin

Chatterji et al. (21) schrieb Infusionslösungen mit einer Glucose-Konzentration von mehr als 5 % eine beschleunigende Wirkung auf den hydrolytischen Abbau von Oxacillin zu. Die Ergebnisse von Nunning (90) legen jedoch nahe, daß diese katalytische Wirkung nicht sehr ausgeprägt sein kann. In Lösungen mit einer Glucose-Konzentration bis zu 20 % blieb die Abbaugeschwindigkeit von Oxacillin (2 mg pro Milliliter),das mit Amikacin (3 mg pro Milliliter) gemischt war, in einer Größenordnung zwischen 3 und 5 % Aktivitätsverlust in 24 Std. (90).

Lediglich in 1/6 M Natriumlactat-Lösung und in einigen speziellen Elektrolyt-Lösungen wurde innerhalb von 24 Stunden ein signifikanter Abbau von Oxacillin gemessen, das ebenfalls in den oben angegebenen Konzentrationen mit Amikacin gemischt war (90).

Parenterale Zubereitungen von Oxacillin-Natrium in einer Konzentration von 2 mg pro Milliliter und

Cephapirin-Natrium in einer Konzentration von 30 mg pro Milliliter in physiologischer Kochsalz- oder 5 %iger Glucose-Lösung waren physikalisch kompatibel und behielten mehr als 90 % der ursprünglichen antimikrobiellen Aktivität über einen Zeitraum von 24 Std. (110).

7. Penicillin G

(a) Faktoren, die die Stabilität von Penicillin G in Infusionslösungen beeinflußen

Ausführliche Untersuchungen über die Stabilität und Kompatibilität von Penicillin G in Infusionslösungen mit und ohne zusätzliche Pharmaka bei einer Temperatur von 25 Grad Celsius wurden von Lundgren und Landersjö (70) durchgeführt. Die Autoren arbeiteten mit einer Lösung von gepuffertem Penicillin G, die 0,01 M Citrat enthielt.

Die pH-Abhängigkeit des Abbaus von Penicillin G wurde innerhalb eines pH-Bereichs zwischen 2,8 und 10,1 bei einer konstanten Ionen-Konzentration von 0,154 M untersucht. Die von dem Autoren beschriebene pH-Geschwindigkeit-Charakteristik zeigte bei pH 6,8 maximale Stabilität, entsprechend einer Verwendungszeit von ca. 10 Tagen. Eine Verwendungszeit von 24 Stunden wurde für den gesamten pH-Bereich zwischen 5,4 und 8 angegeben (70).

Von einigen Autoren wurde eine Abhängigkeit des Abbaus von Penicillin G von der Ionen-Konzentration der Lösung beschrieben (37, 68, 70). Für die Vorhersage der Stabilität von Penicillin G in parenteralen Infusionslösungen scheint diese Abhängigkeit aber nur von untergeordneter Bedeutung zu sein: Bei einer Zunahme der Ionen-Konzentration von 0 auf 0,154 (physiologische Kochsalzlösung) vergrößert sich die Abbaugeschwindigkeit von Penicillin G im pH-Bereich

zwischen 5,4 und 6,5 lediglich um ca. 15 % (70). Lindsay und Lem (68) berichteten, daß die Erhöhung der Ionen-Konzentration von 0 auf 0,5 M keinerlei Auswirkung auf die Abbaugeschwindigkeit von Penicillin G hatte, wenn sich nicht Ionen mit einer spezifischen katalytischen Wirkungen in der Lösung befanden.

Bicarbonat in einer Konzentration von 0,167 M steigert bei pH 8,10 die Abbaugeschwindigkeit von Penicillin G um ca. 50 %. Dieselbe Wirkung wird durch Phosphat in einer Konzentration von 0,025 M bei pH 6,50 erreicht. Diese beschleunigende Wirkung von Phosphat auf die Abbaugeschwindigkeit von Penicillin G wird um 90 % reduziert, wenn man den pH von 6,5 auf 5,4 absenkt (70).

Citrat ist in parenteralen Zubereitungen von Penicillin G häufig als Puffersubstanz enthalten. Bei pH 6,30 übt es keine katalytische Wirkung auf den Abbau von Penicillin G aus, während bei pH 5,4 und einer Citrat-Konzentration von 0,05 eine leichte katalytische Wirkung auf den Abbau von Penicillin G nachweisbar ist (70). Im allgemeinen wird jedoch bei gepufferten Penicillin-Lösungen eine Citrat-Konzentration von 0,005 M Citrat nicht überschritten, so daß hier die katalytische Wirkung auf den Abbau von Penicillin G vernachlässigbar sein dürfte (70).

Die Abbaugeschwindigkeit von Penicillin G wird durch Lactat bei pH 6,40 ungefähr auf das 16-fache gesteigert. Innerhalb des Konzentrationsbereichs zwischen 0,1 M und 0,5 M ist diese katalytische Wirkung unabhängig von der Lactat-Konzentration. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Citrat-Puffer (0,01 M) wird die katalytische Wirkung von Lactat stark abgeschwächt (70).

Ein Einfluß von Kohlenhydraten auf die Abbaugeschwindigkeit von Penicillin G konnte nicht nachgewiesen werden, wobei Glucose, Fructose und Invertzucker jeweils in Konzentrationen bis zu 10, 15 bzw. 8 % getestet wurden. Das selbe gilt für Äthanol-Konzentrationen bis zu 20 % und für Polyäthylenglycol 400 in Konzentrationen bis zu 5 % (70).

(b) Stabilität von Penicillin G in parenteralen Infusionsmedien

Der pH einer parenteralen Zubereitung von Penicillin G hängt vom ursprünglichen pH und der Pufferkapazität des verwendeten Infusionsmedium ab. Die meisten Infusionsmedien haben niedrige Pufferkapazität und ihr pH liegt zwischen 4,5 und 8 oder, was die Kohlenhydrat-Lösungen anbelangt, im Bereich zwischen pH 3 und 4 (69).

Die Menge an Natrium-Citrat in gepufferten Präparaten von Penicillin G-Natrium oder -Kalium ist dazu bestimmt, einen optimale Stabilität gewährleistenden pH zwischen 6 und 7 herzustellen. Dieses Ziel wird im allgemeinen erreicht, wenn gepuffertes Penicillin G zu neutralen oder schwach-sauren Infusionslösungen gegeben wird. Werden jedoch Kohlenhydrat-Lösungen mit einem pH zwischen 3 und 4 verwandt, so macht sich die nur geringe Pufferkapazität der relativ kleinen Menge an Citrat bemerkbar. Der pH solcher parenteralen Zubereitungen hängt sehr stark von der verwendeten Menge an gepuffertem Penicillin G ab(70). Um mindestens 90 % der antimikrobiellen Aktivität von Penicllin G über einen Zeitraum von 24 Stunden zu erhalten, muß der pH einer parenteralen Zubereitungen von Penicillin G oberhalb von 5,4 liegen. Dieser pH-Wert wird von 5 %iger Glucose-Lösung nach Hinzufügung von 2,5 Mio. I.E. Penicillin G und von 10 %iger Invertzucker-Lösung nach Hinzufügung von 8,5 Mio. I.E. Penicillin G pro Liter erreicht (70). Wird jeweils eine geringere Kon-

zentration an Penicillin G verwendet, so ergibt sich ein pH-Wert unterhalb von 5,4, und die Abbaugeschwindigkeit von Penicillin G nimmt infolge dessen zu. Diese Konzentrations-Abhängigkeit der Abbaugeschwindigkeit von Penicillin G ist ausschließlich eine Funktion des pH-Werts der Lösung; bei parenteralen Zubereitungen von Penicillin G mit unterschiedlichen Konzentrationen aber gleichem pH, sind keine Unterschiede in der Abbaugeschwindigkeit von Penicillin G festzustellen (70).

Beim Abbau von Penicillin G werden saure Abbauprodukte frei, die den pH der Lösung senken. In Infusionsmedien mit einer genügend großen Pufferkapazität, wie z. B. 1/6 M Natriumlactat-Lösung, ist der pH-Abfall aber unerheblich, und in parenteralen Zubereitungen von Penicillin G mit einem pH von 6 oder höher (physiologische Kochsalzlösung , 5 % Glucose, 10 % Dextran 40) kann man davon ausgehen, daß der pH über einen Zeitraum von 24 Stunden höher als 5,4 bleibt (70). Die chemische und physikalische Kompatibilität von Penicillin G mit den genannten Infusionsmedien wurde nachgewiesen (70).

Reed et. al. (114) überprüften die Kompatibilität von Penicillin-G-Kalium mit einer parenteralen Nähr-Lösung mit Protein-Hydrolysat. Als Nachweismethode benutzten die Autoren die Röhrchen-Verdünnungs-Methode mit Verdünnungsschritten von jeweils 50 %. Nach 24-stündiger Lagerung der parenteralen Zubereitung bei Zimmertemperatur wurde eine Änderung der minimalen Hemmkonzentration um eine Verdünnungsstufe festgestellt, was von den Autoren jedoch nicht als signifikante Änderung gewertet wurde.

Ergebnisse von Arbeiten über die Kompatibilität von Penicillin G-Kalium und -Natrium mit Infusionsmedien sind in den Tabellen 32 und 34 zusammengestellt.

(c) Kompatibilität von Penicillin G mit anderen Medikamenten in parenteralen Zubereitungen

In Veröffentlichungen über das Verhalten von Penicillin G in parenteralen Zubereitungen werden physikalische Inkompatibilitäten von Penicllin G mit Chlorpromazin-hydrochlorid, Heparin-Natrium, Hydroxyzine-hydrochlorid sowie Lincomycin-, Oxytetracylin-, Prochlorperazin-, Promazin-, Tetracyclin-hydrochlorid und Thiopental-Natrium beschrieben (6, 30, 31, 46, 54, 80, 105, 118, Tabelle 33).

Chemische Inkompatibilität zwischen Penicillin G und einem anderen Medikament wurde in den meisten Fällen dadurch verursacht, daß der pH der Mischung durch das andere Medikament in einen die Stabilität von Penicillin G negativ beeinflußenden Bereich geschoben wurde. Beispiele dafür sind Ascorbinsäure und Metaraminol-Bitartrat, die jeweils in Kombination mit 1 Mio. I.E. pro Liter Penicillin G-Kalium (gepuffert) in 5 %iger Glucose-Lösung einen sauren pH von 3,9 bzw. 4,4 herbeiführen (97). Durch Pentobarbital oder Aminophyllin wurde dagegen der pH der entsprechenden Mischung in einen alkalischen Bereich oberhalb von 8,5 gebracht.

All diese parenteralen Mischungen sind zu vermeiden. Sogar wenn die parenterale Zubereitung unmittelbar nach ihrer Herstellung infundiert wird, kann durch den Kontakt während der Dauer der Infusion ein beträchtlicher Anteil der Penicillin-G-Menge inaktiviert werden (97).

Von Pfeifer und Webb (106) wurde betont, daß die chemische Inkompatibilität zwischen Penicillin G und Ascorbinsäure nicht durch chemische Eigenschaften des Ascorbat-Ions verursacht wurde, sondern ausschließlich durch den pH der Lösung. Eine Mischung von Penicillin G mit Natrium-Ascorbat in 5 % Glucose ließ über einen Zeitraum von 8 Stunden keine Verminderung der anti-

mikrobiellen Aktivität erkennen.

Auch Chlortetrcyclin und Tetracyclin bewirken bei den meisten Infusionsmedien eine Verschiebung des pH auf ein Niveau unterhalb des Stabilitätsbereichs für Penicillin G. Die Bedeutung dieser Inkompatibilität ist aber nur gering, da eine Kombinationstherapie mit Tetracyclin und Penicillin G aufgrund der jeweiligen Wirkungsweise dieser Antibiotika am bakteriellen Mikroorganismus nicht zu empfehlen ist.

Parenterale Zubereitungen von Penicillin G mit Cephapirin, mit Chloramphenicol, oder mit einem der Aminoclycoside Gentamicin oder Amikacin behielten ihre ursprüngliche antimikrobiele Aktivität über einen Zeitraum von 24 Stunden (27, 88, 90, 110).

II. Physikalische und chemische Kompatibilität von Betalactam-Antibiotika mit parenteralen Zubereitungen

(ii.) CEPHALOSPORINE

1. Kompatibilität von Cephalosporinen mit parenteralen Infusionsmedien

Cephalothin wird durch Hydrolyse des Betalactam-Rings inaktiviert; innerhalb eines relativ breiten pH-Bereichs zwischen 3 und 8 ist die Stabilität von Cephalothin am größten. Mit steigender Konzentration von Cephalothin scheint die Abbaugeschwindigkeit etwas zuzunehmen; zumindest legt ein Vergleich der Ergebnisse von Mann et al. (77), Dinel et al. (29) und Wyatt et al. (135) diese Vermutung nahe.

Bei parenteralen Zubereitungen von 2 mg pro Milliliter Cephalothin in 5 % Glucose-Lösung, physiologischer Kochsalzlösung und einigen anderen oft benutzten Infusionsmedien wurde physikalische Kompatibilität und chemische Stabilität über einen Zeitraum von 24 Stunden festgestellt (10, 135, Tabelle 39).

In Infusionsmedien, die Magnesium oder Calzium enthielten, wurde nach Lösung von Cefamandol-nafat eine Eintrübung beobachtet. Diese eindeutige physikalische Inkompatibilität von Cephamandol-nafat mit Ringerlösung, Ringerlactat-Lösung, Ringeracetat-Lösung und Plasma-lyte (siehe Tabelle 1) wurde der Tatsache zugeschrieben, daß die in der Untersuchung verwendete Handelsform von Cefamandol-nafat Natriumcarbonat enthält, wodurch ein Reaktionspotential mit zweiwertigen Erdmetallen gegeben ist. Alle Infusionsmedien, die frei von Magnesium und Calzium waren, zeigten mit einer Ausnahme (Isolyte M-D5, siehe Tabelle 1) ausreichende

physikalische Kompatibilität und die Aufrechterhaltung von mindestens 90 % der ursprünglichen antimikrobiellen Aktivität über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden (39).

Die physikalischen und chemischen Kompatibilitätseigenschaften von Cepharpirin-Natrium in zahlreichen Infusionsmedien erwiesen sich in der Arbeit von Prasad et al. (110) als unabhängig davon, ob eine Konzentration von 2 mg oder 20 mg pro Milliliter angewendet wurde. Alle parenteralen Zubereitungen, die Cephapirin-Natrium enthielten, zeigten - mit Ausnahme von Mannitol 20 % - physikalische Kompatibilität und einen Verlust von weniger als 10 % der ursprünglichen antimikrobiellen Aktivität nach 24-stündiger Lagerung bei Raumtemperatur (41). Cephaloridin-Natrium in einer Konzentration von 10 mg/ml behielt in physiologischer Kochsalzlösung ebenso wie in 5 % Glucose seine volle antimikrobielle Aktivität über einen Zeitraum von 24 Stunden (77).

Auch Cefazolin zeigte ausreichende Kompatibilitätseigenschaften mit parenteralen Infusionsmedien, soweit Untersuchungen durchgeführt wurden (9, 16, 29, Tabelle 37).

2. Kompatibilität von Cephalosperinen mit anderen Antibiotika in parenteralen Zubereitungen

Prasad et al. (110) mischte jeweils verschiedene Antibiotika in einer vom Hersteller empfohlenen maximalen Tagesdosis mit einer parenteralen Zubereitung, die 30 mg/ml Cephpirin enthielt. Die antmikrobielle Aktivität beider Antibiotika wurde gemessen und in bestimmten Abständen kontrolliert, um die maximale Verwendungszeit dieser parenteralen Mischung zu bestimmen. Die Antibiotika Polymyxin-B-sulfat und Oxytetracyclin erwiesen sich dabei als in allen

verwendeten Infusionsmedien inkompatibel mit Cephapirin-Natrium. In beiden Fällen wurden pH-Verschiebungen als Ursache der Inkompatibilität betrachtet.

Oxytetracyclin in einer Konzentration von 2,5 mg/ml bewirkte einen Fall des pH der parenteralen Zubereitungen, die Cephapirin-Natrium enthielten, von ca. 7,3 auf ca. 4,9. Das schlechter lösliche Cephapirin-Zwitterion fiel infolgedessen als Präzipitat aus. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit einer Reihe von Berichten über die Inkompatibilität von Cephalothin mit Oxytetracyclin, die ebenfalls einem von Oxytetracyclin induzierten pH-Abfall ursächlich zugeschrieben wurde (6, 31, 99, 100).

Umgekehrt stellt nach Mischung von Polymyxin-B-sulfat in einer Konzentration von 2 mg/ml mit Cephapirin-Natrium in einer Konzentration von 30 mg/ml aufgrund des pH von 7,3 Polymyxin-B als freie Base aus (110). Auch in dieser Eigenschaft stimmt Cephalothin-Natrium mit Cephapirin-Natrium überein (6, 100).

Die meisten der parenteralen Zubereitungen, die Chlortetracyclin-hydrochlorid enthielten, zeigten ausreichende physikalische und chemische Inkompatibilität mit Cephapirin-Natrium. Ausnahmen waren Ringerlösung, Ringeracetat-Lösung und Ringerlösung mit 5 % Glucose. Die in diesen Fällen beobachtete Präzipitatbildung wurde auf den Anteil an Calzium-Chlorid in der Ringerlösung zurückgeführt (110).

Parenterale Zubereitungen mit 30 mg/ml Cephapirin und 0,5 mg/ml gepuffertem Tetracyclin-hydrochlorid hatten pH-Werte zwischen 6,0 und 6,2. Einige dieser parenteralen Zubereitungen hielten zwar die volle antimikrobielle Aktivität von Cephapirin über einen Zeitraum von 24 Stunden aufrecht, aber bereits nach 8 Stunden

waren mehr als 10 % der Aktivität von Tetracyclin abgebaut. In einigen anderen Fällen wurde auch innerhalb von 4 bis 8 Stunden die Bildung von Nebel oder von Präzipitaten beobachtet (110, Tabelle 42).

Auch bei Cephalothin-Natrium gibt es in der Literatur einen Hinweis auf Inkompatibilität mit Chlortetracyclin-hydrochlorid in einigen Infusionsmedien (58).

Erythromycin-Lactobionat in einer Konzentration von 5 mg/ml zeigte in parenteralen Zubereitungen physikalische und chemische Kompatibilität mit Cephapirin-Natrium in einer Konzentration von 30 mg/ml (110), während es bei Kombination mit Cephalothin-Natrium innerhalb von 3 bis 4 Stunden zur Bildung eines Präzipitats kam (6, 100).

Nach King (58) ist auch Erythromycin-gluceptat mit Cephalothin-Natrium physikalisch inkompatibel. In den untersuchten Infusionsmedien war dagegen Erythromycin-gluceptat physikalisch kompatibel und beide Antibiotika behielten mehr als 90 % ihrer ursprünglichen antimikrobiellen Aktivität über einen Zeitraum von 24 Stunden (110).

Parenterale Zubereitungen mit Penicillin G-Kalium (20.000 I.E. pro ml)und Cephapirin-Natrium (30 mg/ml) waren über einen Zeitraum von 24 Stunden physikalisch und chemisch kompatibel (110). Auch das Vorliegen physikalischer Kompatibilität zwischen Cephalothin-Natrium und Penicillin-Kalium wurde berichtet (6, 95, 100).

Parenterale Zubereitungen von Cephapirin-Natrium (30 mg/ml) mit Methicillin-Natrium (25 mg/ml)oder Oxacillin-Natrium (30 mg/ml) waren ebenfalls physikalisch und chemisch kompatibel (110, Tabelle 42).

Die Aminoglycoside Gentamicin und Kanamycin ließen bei Kombination mit Cephapirin-Natrium in Abhängigkeit vom verwendeten Infusionsmedium physikalische und chemische Inkompatibilitäten unterschiedlichen Aus-

maßes erkennen. In der Mehrzahl der von Prasad et.al. (110) untersuchten parenteralen Zubereitungen entwickelte sich innerhalb von 24 Stunden eine Eintrübung oder ein Präzipitat, während die Lösung nach 8 oder zumindest 4 Stunden in den meisten Fällen noch unverändert klar war. Es bestand dabei eine enge Beziehung zwischen physikalischer Inkompatibilität und Änderungen des pH. Außerdem wiesen die Autoren auf die Übereinstimmung der Infusionsmedien hin, in denen sowohl Kanamycin als auch Gentamicin physikalische Inkompatibilität mit Cephapirin zeigten, nämlich physikalische Kochsalzlösung, 5 % Glucose und 5 % Glucose in 0,2 % Natriumchlorid-Lösung (110).

Auch Cephalothin-Natrium war in 5 % Glucose-Lösung mit Kanamycin-sulfat physikalisch inkompatibel (6, 100).

Noone und Pattison (88) untersuchten die chemische Stabilität von Gentamicin in einer Konzentration von 160 Mikrogramm/ml in parenteralen Zubereitungen mit Cephalothin oder Cephaloridin in Konzentrationen von 8 bzw. 4 mg/ml. Als Infusionsmedien wurden dabei 5 %ige Glucose- und physiologische Kochsalzlösung, sowie eine Kombination beider Lösungen verwendet. Es zeigt sich, daß Gentamicin in keiner der parenteralen Zubereitungen in signifikantem Ausmaß inaktiviert wurde. In der Mischung mit Cephaloridin waren auch keinerlei Anzeichen physikalischer Inkompatibilität festzustellen. Die Mischung von Gentamicin mit Cephalothin jedoch brachte in allen verwendeten Infusionsmedien sichtbare Präzipitate hervor (88).

Physikalische Inkompatibikität von Cefamandol-nafat mit Gentamicin in unterschiedlichen Konzentrationen und unter Verwendung verschiedener Infusionsmedien wurde von Frable et.al. (39) berichtet (Tabelle 36). Ähnliches gilt für die Kombination von Tobramycin mit Cefamandol-nafat. Auch hier wurde unabhängig von der jeweiligen Konzentration und vom jeweils verwendeten Infusionsmedium physikalische Inkompatibilität aufgrund von Nebel- oder Präzipitatbildung festgestellt (39,Tabelle 36).

Parenterale Zubereitungen mit Chloramphenicol in einer Konzentration von 1 mg/ml und Cephapirin in einer Konzentration von 30 mg/ml erwiesen sich in einer Reihe von Infusionslösungen als physikalisch kompatibel und hielten über einen Zeitraum von 24 Stunden ihre ursprüngliche antimikrobielle Aktivität aufrecht (110). Auch Mischungen von Cephalothin (10 mg/ml) mit Chloramphenicol in 5 %iger Glucose-Lösung zeigten physikalische Kompatibilität; die chemische Stabilität wurde hier nicht bestimmt (6, 98, 100).

Bei parenteralen Zubereitungen mit 5 mg/mlNovobiocin-Natrium und 30 mg/ml Cephapirin-Natrium wurde in allen von Prasad et.al. (110) untersuchten Infusionsmedien physikalische und chemische Kompatibilität festgestellt (Tabelle 42).

Die Mischung von Colistimethat mit Cephapirin wurde nur im destillierten Wasser untersucht, wobei physikalische Kompatibilität und eine nach 24 Stunden unveränderte Cephapirin-Aktivität festgestellt wurden (110).

Ein Vergleich der jeweiligen Kompatibilitätseigenschaften von Cephalothin, Cephapirin, Cefamandol und Cephaloridin mit zusätzlichem Antibiotika in parenteralen Mischungen zeigt, daß Cephapirin mit einer größeren Anzahl von Antibiotika physikalisch kompatibel ist als die anderen Cephalosporine; außerdem hält es seine antimikrobielle Aktivität über einen vergleichsweise längeren Zeitraum aufrecht (110, Tabellen 36 - 42).

3. Kompatibilität von Cephalosporinen mit nicht-antibiotischen Pharmaka in parenteralen Zubereitungen

Yuhal et.al. (136) führten eine Untersuchung durch, in der sie die Kompatibilität von Cimetidin-hydrochlorid mit einer Reihe von zusätzlichen Pharmaka in 5%iger Glucose- sowie in physiologischer Kochsalzlösung bestimmten.

Die Mischung von Cefoxitin-Natrium (10 mg/ml) mit Cimetidin-hydrochlorid (3 mg/ml) zeigte keine Hinweise auf physikalische Inkompatibilität. Die Cimetidin-Konzentration war nach 24-stündiger Lagerung bei Zimmertemperatur unverändert, während die Cefoxitin-Aktivität nicht bestimmt wurde (136).

In den parenteralen Zubereitungen mit Cefamandol-nafat, Cefazolin-Natrium und Cephalothin-Natrium wurde jeweils in Abhängigkeit von der verwendeten Cimetidin-Konzentration eine Eintrübung der Lösung oder die Bildung von Präzipitaten beobachtet (136, Tabellen 35, 37 und 39).

Die physikalische und chemische Kompatibilität von Cephapirin-Natrium mit einer Reihe von nicht antibiotischen Pharmaka in parenteralen Zubereitungen wurde in einer weiteren Untersuchung von Prasad et.al. (111) bestimmt. Die Autoren beobachteten eine Entwicklung von Präzipitaten, wenn Cephapirin-Natrium mit Phenytoin-, Thiopental- oder Sulfadiazin-Natrium gemischt wurde. Als Ursache dieser physikalischen Inkompatibilität wurde die durch Cephapirin bewirkte pH-Verschiebung der Lösung angesehen (111).

Bei parenteralen Mischungen von Aminophyllin (5 mg/ml) mit Cephapirin-Natrium (30 mg/ml) wurden zwar über einen Zeitraum von 24 Stunden keine Anzeichen von physikalischer Inkompatibilität festgestellt, aber in einigen der verwendeten Infusionslösungen kam es zu einem erheblichen Verlust an antimikrobieller Aktivität von Cephapirin. Es fiel dabei auf, daß dieser Aktivitätsverlust mit ansteigender Glucose-Konzentration der Infusionslösung zunahm (111, Tabelle 42).

Sowohl Cephalothin als auch Cefamandol führten in parenteralen Lösungen, die Calcium-Ionen enthielten, zu Präzipitatbildungen (6, 39, 100). Die Mischung von Cephapirin mit Calcium-Ionen führte dagegen in keiner der von Prasad et.al. (111) untersuchten Infusionslösungen zu Präzipitatbildungen.

Gardella et. al. (42) führten eine Untersuchung durch,

in der sie Cephalothin-Natrium mit Dopamin-hydrochlorid in 5 %iger Glucose-Lösung kombinierten. Während nach 6 Stunden noch die volle antimikrobielle Aktivität von Cephalothin nachweisbar war, kam es innerhalb von 24 Stunden zu einem Verlust von 15 % der ursprünglichen Aktivität. Der pH der Lösungen lag bei 4,9. In einer späteren Veröffentlichung der selben Autoren berichteten sie von der Kombination eines gepufferten Cephalothin-Präparats mit Dopamin-hydrochlord in einer 5 %igen Glucose-Lösung. Der pH dieser Lösung lag bei 6,4. Die Kontrolle der antimikrobiellen Aktivtät von Cephalothin ergab einen nach 24 Stunden unveränderten Wert (43).

Ergebnisse weiterer Arbeiten über Interaktionen von Cephalosporinen mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Zubereitungen sind dem Tabellenteil zu entnehmen (Tabellen 36 bis 42).

III. Physikalische und chemische Kompatibilität weiterer Antibiotika in parenteralen Zubereitungen

1. Chloramphenicol

Chloramphenicol ist eine der chemisch stabilsten antibiotischen Substanzen, die in der Infusionstherapie Verwendung finden. Bei Zimmertemperatur besitzt es im pH-Bereich zwischen 2 und 7 gute Stabilitätseigen-eigenschaften, mit einem Stabilitätsmaximum bei pH 6. Die Hydrolyse von Chloramphenicol wird durch Säuren und Basen katalysiert; spezifische katalytische Wirkungen von Phosphat- und Citratpuffer wurden nachgewiesen (25).

Physikalische oder chemische Inkompatibilitäten von Chloramphenicol mit gebräuchlichen Infusionsmedien konnten nicht nachgewiesen werden (Tabelle 43).

Parenterale Zubereitungen mit Chloramphenicol und Oxacillin oder Penicillin G in 5 %iger Glucose-Lösung oder physiologischer Kochsalzlösung erwiesen sich als physikalisch kompatibel und zeigten eine nach 24-stündiger Lagerung unveränderte antimikrobielle Aktivität (27, 95, 98, Tabelle 44).

Wurde jedoch Chloramphenicol in Infusionslösungen mit Novobiocin oder Vancomycin kombiniert, so kamen Anzeichen physikalischer Inkompatibilität zum Vorschein (6, 105).

Die Verträglichkeit von Chloramphenicol mit Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe hängt von der jeweiligen Konzentration beider Substanzen ab (Tabelle 44).

2. Erythromycin

Erythromycin-gluceptat ist außerhalb des pH-Bereichs zwischen 6,0 und 8,0 sehr unstabil (31). Die Abbaugeschwindigkeit von Erythromycin-gluceptat in Infusionslösungen wird durch die Hinzufügung von sauren Sub-

stanzen wie Metaraminol-bitartrat stark beschleunigt (101). Auch der bereits erwähnte ausgeprägte Aktivitätsverlust von Erythromycin-gluceptat bei gleichzeitiger Anwesenheit von Amikacin wird durch den niedrigen pH solcher Mischungen verursacht (90).

Parenterale Zubereitungen mit Erythromycin-gluceptat zusammen mit Novobiocin, Streptomycin, Tetracyclin oder Oxytetracyclin in 5 %iger Glucose- oder physiologischer Kochsalzlösung entwickeln Präzipitate oder andere Anzeichen physikalischer Inkompatibilität (46, 105).

Soweit parenterale Zubereitungen mit Erythromycin-lactobionat untersucht wurden, ergab sich bei durchwegs festgestellter physikalischer Inkompatibilität der Lösungen ein beschleunigter Abbau von Erythromycin-lactobionat in Abhängigkeit von dem jeweiligen Infusionsmedium und dessen pH (10, 93, 94, 97, Tabelle 46). Parenterale Zubereitungen, in denen Erythromycin-lactobionat mit Tetracyclin-hydrochlorid oder Metaraminol-bitartrat kombiniert wurde, wiesen pH-Werte unterhalb des Stabilitätsbereichs von Erythromycin-lactobionat auf (80, 94, 97).

3. Nitrofurantoin-Natrium

Nitrofurantoin-Natrium ist mit einer Reihe von Arzneistoffen in Infusionsmedien physikalisch inkompatibel (6, 31, 105, 111, Tabelle 49).

4. Novobiocin-Natrium

Novobiocin-Natrium ist mit Glucose-Lösung und einigen anderen Infusionslösungen inkompatibel (6, 10, 105, Tabelle 50). Lösungen von Novobiocin-Natrium in Konzentrationen von 500 Mikrogramm oder 1 Milligramm/ml in physiologischer Kochsalzlösung wurde jedoch physikalische Kompatibilität und eine nach 24-stündiger Lagerung unveränderte antimikrobielle Aktivität festge-

stellt (6, 10, 46).

Parenterale Zubereitungen mit Novobiocin und zusätzlichen Pharmaka zeigten in vielen Fällen physikalische Inkompatibilität (6, 46, 90, 105, Tabelle 51).

5. Colistimethat

Parenterale Zubereitungen von Colistimethat in 5 %iger Glucose-Lösung zeigten physikalische Inkompatibilität mit Hydrocortison und einigen Antibiotika (6, 94, 100, Tabelle 52).

6. Polymyxin-B-sulfat

5 %ige Glucose-Lösung, in der gleichzeitig Polymyxin und ein weiterer Arzneistoff gelöst wurde, führten in einer Reihe von Fällen zur Eintrübung oder Präzipitatbildung (6, 80, 100, 118, Tabelle 53). Eine Mischung von 10.000 I.E. pro Milliliter Polymyxin mit 1,2 mg/ml Cimetidin-hydrochlorid in 5 %iger Glucose-Lösung zeigte jedoch keine Anzeichen physikalischer Inkompatibilität (136).

7. Sulfadiazin-Natrium

Riley (118) kombinierte in seiner Versuchsreihe Sulfadiazin-Natrium mit jedem von insgesamt mehr als 60 zusätzlichen Pharmaka in 5 %iger Glucose- sowie in physiologischer Kochsalzlösung. Dabei erwies sich Sulfadiazin-Natrium als eine reaktive Substanz, die mit mehr als einem viertel aller untersuchen Pharmaca eine mit bloßem Auge sichtbare Inkompatibilitätsreaktion bewirkte (Tabelle 54).

8. Tetracyclin-Antibiotika

Was die Kompatibilitäts-Eigenschaften von Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe anbelangt, so wurde eine Reihe von Kombinationen von Tetracyclinen mit anderen Antibiotika bereits besprochen. Ergebnisse von Untersuchungen, in

denen Chlortetracyclin-, Oxytetracyclin- oder Tetracyclin-hydrochlorid mit anderen Pharmaca kombiniert wurde, sind in den Tabellen 55 bis 59 zusammengefaßt.

9. Vancomycin-hydrochlorid

Vancomycin-hydrochlorid ist mit 5 %iger Glucose- sowie mit physiologischer Kochsalzlösung physikalisch kompatibel (46).

Mann et al. (77), die in ihrer Untersuchung mit 5 mg/ml Vancomycin-hydrochlorid arbeiteten, berichteten von einer nach 7-tägiger Lagerung bei 25 Grad Celsius festgestellten unveränderten antimikrobiellen Aktivität von Vancomycin.

Arzneistoffe, die in parenteralen Zubereitungen mit Vancomycin-hydrochlorid zu Inkompatibilitätsreaktionen führten, sind in Tabelle 60 zusammengefaßt.

D. AUSBLICK UND EMPFEHLUNGEN

I. Zentralisierte Zubereitung von parenteralen Infusionsflüssigkeiten

Wegen der zahlreichen und nur schwer übersehbaren Möglichkeiten von Inkompatibilitäten in parenteralen Mischungen wurde empfohlen, daß deren Herstellung ausschließlich von spezialisierten Pharmazeuten durchgeführt werden sollte.

Seitdem im Jahr 1965 Holysko und Ravin (52) erstmals die Entwicklung eines zentralisierten Zubereitungsdienstes für parenterale Flüssigkeiten beschrieben hatten, wurden in zahlreichen Krankenhäusern in den USA und Großbritanien solche zentralen Zubereitungsdienste eingerichtet (17, 66, 127, 128).

Solche "centralized intravenous admixture services" zeichnen sich dadurch aus, daß parenterale Flüssigkeiten (gegebenenfalls einschließlich eines oder mehrerer intravenös zu applizierender zusätzlicher Pharmaka) für alle Stationen der gesamten Klinik oder auch mehrer Kliniken in einer zentralen Stelle hergestellt werden. Diese Stelle steht in der Regel unter der Leitung eines auf diese Problematik spezialisierten Pharmazeuten.

Als Vorteile, die sich aus der Spezialisierung und den zentral vorliegenden Daten ergeben, wurden genannt: ein selteneres Auftreten von parenteralen Inkompatibilitäten und eine verringerte Fehlerquote bei der Zusammenstellung, Dosierung, Verdünnung und Applikationsgeschwindigkeit von intravenös zu verabreichenden Medikamenten (113, 128, 134).

Ein ausführlicher Literaturnachweis für alle mit der Einrichtung und dem Betrieb von zentralen parenteralen Zubereitungsdiensten verbundenen Problemen findet sich in der Arbeit von Brown und Northern (17).

II. Alternativen zur Mischung von Arzneistoffen in parenteralen Infusionslösungen

Wie im Teil C der vorliegenden Arbeit ausgeführt wurde, kommt es bei gleichzeitiger Infusion mehrerer Arzneistoffe mittels eines einzigen intravenösen Infusionssystems in vielen Fällen zu Inkompatibilitätsreaktionen. Deshalb sollten Pharmaka, deren Kompatibilität nicht durch experimentelle Untersuchungen nachgewiesen wurde, nicht der selben intravenösen Flüssigkeit zugemischt werden. Man muß in solchen Fällen eine Methode wählen, die jeglichen Kontakt der betreffenden Substanzen während der Infusion vermeidet oder - je nach Art der Inkompatibilität - auf ein Minimum reduziert.

Die nächstliegende Methode besteht darin, daß für jedes zu infundierende Pharmakon durch eine Venenpunktion ein eigener intravenöser Zugang geschaffen wird. Die damit gegebene Problematik der Pflege mehrer intravenöser Zugänge, der unter Umständen erheblichen Belastung des Patienten mit einer Vielzahl von Venenpunktionen etc.,hat die Entwicklung von Infusionssystemen veranlaßt, die die intravenöse Infusion mehrer Arzneistoffe durch den selben intravenösen Zugang erlauben, ohne daß diese von vornherein der Infusionslösung zugemischt werden müssen.

Durch eine Verzweigungsstelle am Infusionsschlauch zwischen Infusionsbehältnis und intravenösem Zugang kann ein Arzneistoff injiziert oder auch eine zusätzliche Dauerinfusion zugeleitet werden. Solche verzweigten Infusionssysteme bringen ebenfalls ein - allerdings erheblich geringeres - Inkompatibilitätsrisiko mit sich, weil in der Endstrecke zwischen der Verzweigungsstelle und der intravenösen Verweilkanüle ein Kontakt der verschieden gleichzeitig infundierten Pharmaka natürlich nicht zu vermeiden ist (7). Aufgrund der sehr kurzen Kontaktzeit spielen dabei chemische Inaktivierungsreaktionen praktisch keine Rolle, wogegen das Vorliegen einer physikalischen Inkom-

patibilität mit Partikel- oder Gasbildung nicht von vornherein als harmlos angesehen werden kann (7). Soweit Antibiotika in die entsprechender Untersuchungen mit einbezogen waren, wurden dabei aber keine physikalischen Inkompatibilitäten angegeben (3, 4, 7).

Eine Partikel-Einschwemmung als Folge von Partikelbildung bei einer nicht beachteten physikalischen Inkompatibilität von in einer gemeinsamen Endstrecke infundierten Pharmaka, kann auch durch Verwendung von Filtern verhindert werden, die zwischen der Verzweigungsstelle und dem intravenösen Zugang angebracht sind (128).

Obwohl für eine Reihe von Antibiotika der Nachweis der Kompatibilität mit jeweils einer bedeutenden Anzahl von weiteren Pharmaka erbracht werden konnte, ist von einer Kombination in einer gemeinsamen Infusionsflüssigkeit oft schon deshalb abzuraten, weil damit bis zur Beendigung der Infusion ein fixes quantitatives Verhältnis unterschiedlicher Pharmaka vorgegeben ist und eine individuelle Regulierung der Infusionsgeschwindigkeiten der einzeln Pharmaka nicht mehr erfolgen kann. Muß gleichzeitig mit einer antibiotischen Infusionstherapie ein weiteres stark wirksames Pharmakon infundiert werden, so sollte man zwei intravenöse Zugänge legen, oder ein verzweigtes Infusionssystem mit gemeinsamer Endstrecke benutzen (128).

E. ANHANG

I. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen der intravenösen Infusionslösungen [a]

D	Dextrose (Konzentration nich angegeben)
D5R	Dextrose 5% in Ringer-Lösung
D5RL	Dextrose 5% in Ringer-Lactat-Lösung
D-S	Dextrose-Kochsalz-Mischung (Konzentrationen nicht angegeben)
D5S	Dextrose 5% in Natriumchlorid 0,9%
D10S	Dextrose 10% in Natriumchlorid 0,9%
D2.5S	Dextrose 2,5% in Natriumchlorid 0,9%
D2.5S1/2	Dextrose 2,5% in Natriumchlorid 0,45%
D5S1/2	Dextrose 5% in Natriumchlorid 0,45%
D5S1/4	Dextrose 5% in Natriumchlorid 0,22%
D5S0.33	Dextrose 5% in Natriumchlorid 0,33%
D5W	Dextrose 5%
IsoM(-D5)	Isolyte M (5% Dextrose), McGaw
IsoP(-D5)	Isolyte P (5% Dextrose), McGaw
I10	Invertzucker 10%
I10S	Invertzucker 10% mit Natriumchlorid 0,9%
NS	Physiologische Kochsalzlösung (normal saline)
R	Ringer-Lösung
RL	Ringer-Lactat-Lösung
S	Kochsalz-Lösung (Konzentration nicht angegeben)
SL	Natriumlactat 1/6 M
W	Steriles Wasser zur Injektion

---

a Zur besser Vergleichbarkeit mit den verwendeten Orginalarbeiten werden die in der einglischsprachigenLiteratur üblichen (weitgehend vereinheitlichten) Abkürzungen beibehalten.

Abkürzungen von Herstellern und von offiziellen Arzneibüchern

AB	Abbott	RR	Roerig
ACO	ACO Laboratories	RS	Roussel
AR	Armour	SC	Schering
AS	Arnar-Stone	SE	Earle
AST	Astra	SKF	Smith, Kline, and French
AY	Ayerst	SQ	Squibb
BA	Baxter	TR	Travenol
BAY	Bayer	UP	Upjohn
BE	Beecham	USP	United States Pharmacopoeia
BM	Braun-Melsungen	USV	USV Pharmaceuticals
BP	British Pharmacopoeia	VT	Vitrum
BR	Bristol	WC	Warner-Chilcott
BW	Burroughs Wellcome	WI	Winthrop
CU	Cutter	WY	Wyeth
EA	Eaton		
EN	Endo		
GL	Glaxo		
KA	Kabi		
LE	Lederle		
LI	Lilly		
ME	Merrell-National Laboratories		
MG	McGaw		
MSD	Merck, Sharp, and Dohme		
OR	Organon		
PD	Parke-Davis		
PF	Pfizer		
PH	Pharmazia		
RC	Roche		
RI	Riker		

Weitere Abkürzungen und Erklärungen zu den Tabellen

Spaltenüberschriften

Hst	Hersteller (bzw. Arzneibuch, falls Hersteller nicht angegeben)
Konz/ml	Konzentration pro ml
t_{90}	Zeitraum innerhalb dessen mindestens 90% der ursprünglichen Konzentration erhalten bleiben
C_{24}	Konzentration der Substanz nach 24 Stunden, ausgedrückt als Prozentsatz des ursprünglichen Werts
PhC	Mit bloßem Auge sichtbare Veränderungen (Physikalische Kompatiabilität bzw. Inkompatibilität)
Anm	Anmerkungen
Lit	Literaturangaben

Tabelleninhalt

t_{90}	6h	Während der gesamten Untersuchungsdauer von 6 Stunden waren mehr als 90% der ursprünglichen Aktivität nachweisba
	< 2h	Bereits die erste Kontrolle nach 2h zeigte einen Aktivitätsabfall von mehr als 10%
C_{24}	NA	Nicht analysiert
	UN	Unterhalb der Nachweisgrenze
	UV	Unverändert
PhC	C	Physikalisch kompatibel
	C(2h)	Physikalisch kompatibel während 2h
	FÄ	Farbänderung
	Krys	Krystallbildung
	Ppt	Präzipitatbildung
	Trüb	Eintrübung
	Schl(3h)	Schleierbildung innerhalb von 3h
	Ppt(sof)	Sofortige Präzipitatbildung
	I	Physikalisch incompatibel
Conc/ml	NI	Nicht angegeben

II. Tabellen

Tabelle 1. Beschreibung einiger spezieller Infusionslösungen laut Herstellerangaben

(Abbott)	(Travenol)		mEq pro Liter Lösung								
		Dextrose	Na^+	K^+	mg^{2+}	Ca^{2+}	NH_4^+	Cl^-	Ac^-	Lactat	Gluconat
Normosol M-D5	Plasmalyte 56-D5	5%	40	13	3			40	16		
Normosol R	Plasmalyte 148		140	5	3			98	27		23
Normosol R-D5	Plasmalyte 148-D5	5%	140	5	3			98	27		23
Ionosol-DCM			138	12	3	5		108		50	
Ionosol G-D10	10% Travert Injection with Elektrolyte 3	10%	63	17			71	151			

Soweit noch weitere spezielle Infusionslösungen in den folgenden Tabellen erwähnt werden, erfolgt dort lediglich ein Verweiß auf den Hersteller

Tabelle 2- Infusionslösungen, in denen Amikacin-sulfat (250 µg oder 5 mg/ml) physikalische Kompatibilität und einen Aktivitätsverlust von weniger als 10% innerhalb von 24 h aufwies. (89)

Lösung	Hst	Lösung	Hst
Dextran 75 6% in NS	BA	Ionosol G in D10	AB
D5R	BA	Mannitol 20%	BA
D5RL	BA	Normosol M in D5	AB
D2.5S1/2	BA	Normosol R	AB
D2.5S	BA	Normosol R in D5	BA
D5S1/4	BA	Natriumchlorid 0.25%	BA
D5S0.33	BA	Natriumchlorid 0.45%	BA
D5S1/2	BA	Natriumchlorid 0.9 %	BA
D5S	BA	Natriumchlorid 5 %	BA
D10S	BA	SL1/6M	BA
D5W	BA	W	BA
D10W	BA		
D20W	BA		
I10S	BA		
I10	BA		
Ionosol DCM	AB		

Tabelle 3.
Physikalische und chemische Kompatibilität von Amikacin-sulfat (Amikin, Bristol, 5 mg/ml) mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen. (90, 91)

Zusätzliches Pharmakon				Amikacin-sulfat		
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC
Aminophyllin	SE	5 mg	NA	24 h	NS, R, RL, SL	C
	SE	5 mg	NA	8 h	D5W,D10W,D5S,D5R,D5RL	C
Amorbarbital-Natrium	LI	100 µg	24 h	24 h	a	C
Ampicillin-Natrium	BR	30 mg	4 h		a	
Ascorbate-Natrium	CO	5 mg	24 h	24 h	a	C
Calciumchlorid	UP	1 mg	24 h	24 h	a	C
Calciumgluconat	UP	500 µg	24 h	24 h	a	C
Carbenicillin-Dinatrium	RR	10 mg		8 h	a	C
	RR	10 mg	24 h	24 h	D2.55, D10S	
Cefazolin-Natrium	LI	20 mg	8 h	8 h	a	Trüb(24h)
Cephalothin-Natrium	LI	20 mg			a	Ppt(8 h)
Cephapirinsodium	BR	30 mg	8 h	8 h	SO.25	C
	BR	30 mg	8 h	24 h	D5W,D10W,D5S,D5S1/2,D5R, D5RL,R,RL,SL	C
	BR	30 mg	8 h	8 h	D51/4, NS	C
Cimetidin-HCl[b]	BR	1.5mg	24 h		D5W	C
Chloramphenicol-Natriumsuccinat	PD	10 mg	24 h	24 h	a without D5RL	C
Chloramphenicol-Natriumsuccinat	PD	10 mg			D5RL	Schl(24h)
Chlorothiazid-Natrium	MSD	10 µg			a	Ppt(4 h)
Chlorpheniramin-emaleat	SC	40 µg	24 h	24 h	a	C
Chlortetracyclin-HCL	LE	500 µg	24 h	24 h	D10W,D5S,D5R,D5RL,NS,R, RL,SL,I10	C

Tabelle 3 Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon				Amikacin-sulfat		
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC
				8 h	D5W, D2.5W	C
Clindamycinphosphat	UP	6 mg		24 h	a	C
Cloxacillin-Natrium	BR	10 mg	24 h	24 h	a	C
Colistimethat-Natrium	WC	500 µg		24 h	a	C
Dexamethason-Natrium-Phosphat	MSD	40 µg	24 h	24 h	a	C
	MSD	40 µg	4 h		D2.5W	C
Dimenhydrinat	SE	100 µg	24 h	24 h	a	C
Diphenhydramin-HCl	PD	100 µg	24 h	24 h	a	C
Epinephrin-HCl	PD	2.5µg	24 h	24 h	a	C
Ergonovinmaleat	LI	0.2µg		24 h	a	C
Erythromycin-gluceptat	LI	1 mg	24 h	24 h	SL, Ionosol DCM, Normosol R, Normosol R-D5	C
	LI	1 mg	4 h	24 h	D5RL,RL,Normosol M-D5	C
	LI	1 mg	4 h		D5W,D10W,D5S,D5R,NS,R,I10	C
Heparin-Natrium	AB	30 units			a	Ppt(s
Hyaluronidase	SE	0.15 units	NA	24 h	a	C
Hydrocortison-Natriumphosphat	MSD	250 µg	24 h	24 h	a	C
Levarterenaobitartrat	Wi	8 µg	24 h	24 h	a	C
Lincomycin-HCL	UP	10 mg	24 h	24 h	a	C
Metaraminolbitartrat	BR	200 µg	24 h	24 h	a	C
Methicillin-Natrium	BR	20 µg	NA	8 h	D5W,D10W,D5S,D5R,D5RL,NS R,RL,I10	
Nitrofurantoin-Natrium	EA	360 µg			a	Ppt(s

Tabelle 3, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon				Amikacin-sulfat		
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC
Novobiocin-Natrium	UP	500 µg			a	c
Oxacillin-Natrium	BR	2 mg			SL,Normosol R	C
	BR	2 mg	24 h		D5W,D10W,D5S,D5R,D5RL, NS,R,RL,NS, I10	C
Oxytetracyclin-HCL	PF	4 mg			D5RL,RL,SL,Ionosol DOM, Normosol M-D5	Ppt(8 h)
	PF	4 mg	24 h	24 h	D5W,D10W,D5S,D5R,NS,R,I10	C
Pencillin-G-Kalium	LI	200000 I.E.	8 h		I10,Ionosol G-D5	C
	LI	200000 I.E.	24 h	24 h	D5W,D10W,D5S,D5R,D5RL, NS,R,RL	C
Pentobarbital-Natrium	AB	100 µg	24 h	24 h	a	C
Phenobarbital-Natrium	LI	300 µg	24 h	24 h	a	C
Phenytoin-Natrium	PD	250 µg			a	Ppt(sof)
Phytonadion	MSD	200 µg		24 h	a	C
Polymyxin-B-Sulfat	BW	200 µg		24 h	a	C
Kaliumchloride	LI	3 mg		4 h	Dextran 6% in NS	C
	LI	3 mg	24 h	24 h	á	C
Prochlorperazin	SKF	20 µg	24 h	24 h	a	C
Promethazin-HCL	WY	100 µg	24 h	24 h	a	C
Secobarbital-Natrium	LI	250 µg	24 h	24 h	a	C
Natriumbicarbonat	BR	15 mg	24 h	24 h	a	C
Succinylcholin-chlorid	SQ	2 mg	24 h	24 h	a	C
Sulfadiazin-Natrium	LE	50 mg			a	Ppt(sof)
Sulfisoxazoldiolamin	RC	50 mg	8 h	8 h	Ionosol G-D10, Normosol M-D5, Normosol R-D5	Ppt(sof)

Tabelle 3, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon				Amikacin-sulfat		
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC
	RC	50 mg	8 h	8 h	D5W,D10W,D5S,D5R,D5RL,NS, R,RL,SL,I10	C
Tetracyclin-HCL	BR	500 µg		4 h	D2.5S,D2.5S1/2,D5S,D10W	C
	BR	500 µg	8 h	8 h	D10S,LR,Normosol S	C
	BR	500 µg	8 h	24 h	MS,Normosol M-D5, Normosol R	C
	BR	500 µg	24 h	24 h	D5W,D5R,D5RL,R,SL,I10, Ionosol DCM,Ionosol-D10, Normosol R-D5	C
Thiopental-Natrium	AB	4 mg			a	Ppt
Vancomycinsulfat	LI	2 mg		24 h	a	
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	AB	5 µl	8 h	8 h	ohne R	Ppt
	AB	5 µl	8 h	8 h	D2.5S1/2, S1/4, R, W	Ppt
Warfarin-Natrium	EN	75 µg			a	Kry

a Untersuchte Lösungen: D5W, D10W, D5S, D5S1/2,D5S1/4, D5Rm D5RL, NS, R, RL, SL, I10

b Amikacin-Konzentration = 2,5 mg/ml (136)

c sofortige Schleierbildung, schäumen

d erst nach 8 h

Tabelle 4. Physikalische und chemische Kompatibilität von Gentamicinsulfat mit parenterlaen Infusionslösungen

Infusionslösung	Gentamicin-sulfat				
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	PhC	Lit
Dextrose 4,3% in Natriumchlorid 0,18%		RS	160 µg	24h	C	88
D5W		RS	160 µg	24h	C	138
	AB	SC	160 µg	24h	C	88
		SC	1 mg	24h	C	29
NS		RS	160 µg	24h	C	88
		SC	1 mg	24h	C	29

Tabelle 5. Physikalische und chemische Kompatibilität von Gentamicin-sulfat mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon				Gentamicin-sulfat					
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	Hst	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Ampicillin-Natrium	BE	8 g		RO	160 mg	2h	NS,D5W,D5S1/4	C	88
Cefamandol-nafat							(siehe Tabelle 36)		
Cephalothin-Natrium							(siehe Tabelle 40)		
Cephapirin-Natrium							(siehe Tabelle 42)		
Cephaloridin	GL	4 mg		RS	160 µg	24h	D5W,D5S1/4.NS	C	88
Cimetidin-HCL	SKF	3 mg	24h	SC	0.8 mg		D5W	C	136
	1.2mg or	5 mg	24h	SC	80 µg		D5W,NS		
Cloxacillin	GL	4 mg		RS	160 µg		D4.3S1/4	Ppt	88
Dopamine-HCL	AS	800 µg	24h	SC	320 µg	6h	D5W		42
	AS	800 µg	24h	SC	2 mg	24h	D5W		43
Heparin-Natrium	BP	20 I.E.			320 µg		D5W,NS	Ppt(sof)	118
	OR	20 I.E.			1 mg		D5W,NS	FA	55
Methicillin-Natrium							(siehe Tabelle 26)		
Penicillin-G-Natrium							(siehe Tabelle 34)		
Sulfadizin-Natrium	BP	4 mg			320 µg		D5W,NS	Krys	118

Tabelle 6. Physikalische und chemische Kompatibilität von Kanamycin-sulfat mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon					Kanamycin-Sulfat					
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Hst	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
					Br	250 mg	24h	D5W,D10W,D5S,NS,Iso M-D5, Iso P-D5, RL	C	135
Cephalothin-Natrium	LI	10 mg			BR	4 mg		D5W	Ppt(1h)	6,100
Cephapirin-Natrium	BR	30 mg			BR	2.5 mg		D5W,D10W,D5R,NS,R	Trüb(24h)	110
	BR	30 mg	8h		BR	2.5 mg	4h	D5RL,D5S1/4,SL	C	110
Chlorpheniraminmaleat	SC	100 µg			BR	4 mg		D5W	I	6
Colistimethat-Natrium	WC	500 µg			BR	4 mg		D5W	I	6
Dopamin-HCl	AS	800 µg	24h	UV	BR	2 mg	24h	D5W	C	42
Heparin-Natrium	UP	4 I.E.			BR	4 mg		D5W	I	6
		12 I.E.			BR	250 µg		D5W,D10W,D5S,NS,RL,Iso,M, IsoP	I	36
	BP	20 I.E.			BPC	4 mg		D5W,NS	Ppt(sof)	118
	AB	20 I.E.			BR	500 µg			Ppt(1h)	96
	OR	20 I.E.			TE	2 mg		NS	Ppt	55
Hydrocortison-Natrium-succinat	UP	500 µg			BR	4 mg		D5W	I	6
Methihexital-Natrium	BR	2 mg			BPC	4 mg		D5W,NS	Ppt(sof)	118
Sulfadizin-Natrium	BR	4 mg			BPC	4 mg		D5W,NS	Ppt(sof)	118

Tabelle 7. Infusionslösungen, in denen Netilmicin-sulfat (3mg/ml) physikalische Kompatibilität und einen Aktivitätsverlust von weniger als 10% innerhalb von 24 h aufwies.(22)

Infusionslösung	Hst
Amigen 5%	TR
Amigen 5%-D5	TR
Aminosol 5%	AB
Dextran 6%-D5	AB
D5RL	TR
D5W	TR
D10W	TR
D50W	TR
D5S	TR
Freamine II 8.5%	MG
Fructose 10%	TR
Ionosol B-D5	AB
Ionosol T-D5	AB
Isolyte P-D5	MG
Isolyte M-D5	MG
Isolyte M-D5	MG
NS	TR
Normosol R	AB
Normosol R pH 7.4	AB
Osmitrol 10%	TR
Osmitrol 20%	TR
Plasma-Lyte 148-D5	TR
Plasma-Lyte 56-D5	TR
Polysal (with 5% dextrose or plain)	CU
R	TR
RL	TR
Rheomacrodex 10%-D5	PH
Natriumchlorid 3%	TR
Natriumchlorid 5%	TR
Natriumbicarbonat 5%	TR

Tabelle 8. Netilmicin-sulfat (Schering, 3mg/ml in 5% Glucose oder physiologischer Kochsalzlösung) zeigte physikalische Kompatibilität und einen Aktivitätsverlust von weniger als 10% nach 24 h bei Mischung mit einem der folgenden zusätzlichen Pharmaka (22).

Zusätzliches Pharmakon	Man	Conc/ml
Aminocapronsäure	LE	10 mg
Atropin-Sulfat	BW	40 µg
Chlorpromazin-HCl	SKF	100 µg
Dexamethason-Natrium-phosphat	MSD	80 µg
Diazepam	RC	40 µg
Diphenhydramin-HCl	PD	400 µg
Hydrocortison-Natrium-succinat	UP	400 µg
Eisen-Dextran-Komplex	ME	8 µl
Isoproterenol-HCl	WI	400 µg
Methyldopat-HCl	MSD	1 mg
Neostigmin-methylsulfat	RC	40 µg
Noradrenalin bitartrat	WI	64 µg
Oxytocin	PD	1 µl
Kalium-chlorid	AB	80 µEq
Phytonadion	MSD	100 µg
Procainamid-HCl	SQ	4 mg
Promethazin-HCL	WY	100 µg
Triflupromazin-HCL	SQ	400 µg
Vitamin-B-Komplex und Vitamin-C	RC,LI	8 µl

Tabelle 9. Physikalische und chemische Kompatibilität von Streptomycin-sulfat mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon			Streptomycin-sulfat					
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amobarbital-Natrium							I	105
Calcium gluconat							I	105
Chlorothiazide-Natrium	MSD						I	105
Diphenylhydantoin-Natrium							I	105
Erythromycin-gluceptat							I	105
Heparin-Natrium							I	105
	AP	20 I.E.		1 mg			Ppt(1h)	96
	BP	20 I.E.		4 mg		D5W,NS	Ppt(sof)	118
Levarterenol-bitartrat	WI						I	105
Methohexital-Natrium	BP	2 mg	BP	4 mg		NS	Krys	118
						D5W	C	118
Nitrofurantoin-Natrium	EA						I	105
Novobiocin-Natrium	UP						I	105
Pentobarbital-Natrium							I	105
Phenobarbital-Natrium	WI						I	105
Natrium-bicarbonat							I	105
Sulfadiazin-Natrium							I	105
	BP	4 mg	BP	4 mg		NS	Krys	118
Sulfisoxazole-diolamin	RC						I	105

Tabelle 10. Physikalische und chemische Kompatibilität von Tobramycin-sulfat mit parenteralen Insufsionslösungen. (12)

Zusätzliches Pharmakon		Tobramycin-sulfat				
Generic	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC
Äthanol 5% ub D5W		LI	0.2 oder 1 mg			Schl(sof)
D5 in Polysal	CU	LI	0.2 oder 1 mg	4 h	82-85%	C
D5 in Polysal M	CU	LI	0.2 oder 1 mg	4 h	89%	C
Isolyte E in D5W	MG	LI	0.2 oder 1 mg	4 h	88%	C

Infusionslösungen, in denen Tobramycin-sulfat (0.2 mg oder 1 mg/ml) physikalische Kompatibilität und einen Aktivitätsverlust von weniger als 10% innerhalb von 24 h aufwies:
D5W, D10W, D5S, NS, R, RL, SL, Dextran 40 10% in D5, Invertzucker 5% oder 10% mit Elektrolyt, Mannitol 20%, Mannitol 15% in D5S1/2, Normosol M in D5, Normosol R, Normosol R in D5, Normosol R pH 7,4.

Tabelle 11. Physikalische und chemische Kompatibilität von Tobramycinsulfat mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen. (12)

Zusätzliches Pharmakon		Tobramycinsulfat			
Generic	Konz/ml	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	Lit
Cefazolin	150 µg	10 µg	24 h	b	32
Cefoxitin	75 µg	10 µg	24 h	b	32
Cephalothin	75 µg	10 µg	24 h	b	32
Moxalactam	100 µg	10 µg	24 h	b	32
Cefamandol[a]	2 mg	160 µg		W,D5W,NS	
	20 mg	1,6 mg		W,D5W,NS	39
	100 mg	8 mg		W,D5W,NS	

a Schleier- oder Präzipitatbildung

b Lösung in Humanserum

Tabelle 12. Inaktivierung von Aminoglycosiden durch Azlocillin, dargestellt als Funktion des Konzentrationsverhältnisses Azlocillin: Aminoglycosid. Die nach 24-stündiger gemeinsamer Inkubation bei 37°C in Humanserum noch vorhandene Aminoglycosid-Aktivität wird als %-Satz der ursprünglichen Aktivität angegeben.

		Aminoglycosid-Aktivität nach Inkubation bei einem Konzentrationsverhältnis von					
Aminoglycosid	Konz/ml	200:1	100:1	50:1	20-25:1	Anm	Lit
Amikacin	3 µg	90-100%	UV	UV	UV	a	1
	10 µg			86%	UV		47
	20 µg				91%		108
Gentamicin	3 µg	47%	83%	UV	UV	a	1
	5 µg		65%	84%	88%		108
	10 µg			70%	82%		108
Netilmicin	5 µg		77%	87%	95%		108
	10 µg			72%	88%		108
Sisomicin	3 µg	22%	85%	UV	UV	a	1
Tobramycin	3 µg	29%	64%	81%	UV	a	1
	5 µg		64%	76%	85%		108
	10 µg			60%	75%		108

a Anstelle von Humanserum wurde hier Phosphat-Puffer als Inkubationsmedium verwendet

Tabelle 13. Inaktivierung von Aminoglycosiden durch Carbenicillin als Funktion des Konzentrationsverhältnisses Carbenicillin: Aminoglycosid. Die nach 24-stündiger gemeinsamer Inkubations bei 37°C in Humanserum noch vorhandene Aminoglycosid-Aktivität wird als %-Satz der ursprünglichen Aktivität angegeben.

		Aminoglycosid-Aktivität nach Inkubation bei einem Konzentrationsverhältnis von				
Aminoglycosid	Konz/ml	200:1	50:1	20-25:1	Anm	Lit
Amikacin	10 µg		60%		a	51
	10 µg		92%			51
	10 µg	78%	UV	UV		38
	10 µg		81%	90%		108
	20 µg			91%		108
Gentamicin	5 µg	60%	89%	97%		108
	10 µg		61%	86%		108
	10 µg			55%	a	28
	10 µg		2%		a	51
	10 µg		45%			51
	10 µg		50%			33
	10 µg	20%	47%	70%		38
	10 µg		50%			116
Netilmicin	5 µg	70%	81%	UV		108
	10 µg		78%	92%		108
	10 µg	26%	73%	UV		38
Sisomicin	10 µg		13%		a	51
	10 µg		57%			51
Tobramycin	3 µg	51%	66%	86%		108
	10 µg		42%	77%		108
	10 µg		19%		a	51
	10 µg		44%			51
	10 µg	10%	27%	75%		38

a Anstelle von Humanserum wurde hier Phosphat-Puffer als Inkubationsmedium verwendet

Tabelle 14. Inaktivierung von Aminoglycosiden durch Mecillinam als Funktion des Konzentrationsverhältnisses Mecillinam: Aminoglycosid. Die nach 24-stündiger gemeinsamer Inkubation bei 37°C in Humanserum noch vorhandene Aminoglycosid-Aktivität wird als %-Satz der ursprünglichen Aktivität angegeben.

		Aminoglycosid-Aktivität nach Inkubation bei einem Konzentrationsverhältnis von		
Aminoglycosid	Konz/ml	100:1	50:1	20-25:1
Amikacin	10 µg		81%	92%
	20 µg			85%
Gentamicin	5 µg	65%	76%	83%
	10 µg		71%	79%
Netilmicin	5 µg	83%	99%	
	10 µg		85%	98%
Tobramycin	5 µg	39%	64%	76%
	10 µg		59%	62%

Tabelle 15. Inaktivierung von Aminoglycosiden durch Mezlocillin als Funktion des Konzentrationsverhältnisses Mezlocillin: Aminoglycosid. Die nach 24-stündiger gemeinsamer Inkubation bei 37°C in Humanserum noch vorhandene Aminoglycosid-Aktivität wird als %-Satz der ursprünglichen Aktivität angegeben.

		Aminoglycosid-Aktivität nach Inkubation bei einem Konzentrationsverhältnis von					
Aminoglycosid	Konz/ml	200:1	100:1	50:1	20-25:1	Anm	Ref
Amikacin	5 µg	UV	UV	UV	UV	a	1
	10 µg			95%	UV		108
	20 µg				95%		108
Gentamicin	5 µg	90%	UV	UC	UV	a	1
	5 µg		98%	87%	86%		108
	10 µg			72%	79%		108
Netilmicin	5 µg		82%	95%	UV		108
	10 µg			75%	86%		108
Sisomicin	5 µg	UV	UV	UV	UV	a	1
Tobramycin	3 µg	56%	81%	UV	UV	a	1
	5 µg		50%	70%	UV		108
	10 µg			39%	80%		108

a Anstelle von Humanserum wurde hier Phosphat-Puffer als Inkubationsmedium verwendet

Tabelle 16. Inaktivierung von Aminoglycosiden durch Piperacillin als Funktion des Konzentrationsverhältnisses Piperacillin: Aminoglycosid. Die nach 24-stündiger gemeinsamer Inkubation bei 37°C in Humanserum noch vorhandene Aminoglycosid-Aktivität wird als %-Satz der ursprünglichen Aktivität angegeben.

		Aminoglycosid-Aktivität nach Inkubation bei einem Konzentrationsverhältnis von					
Aminoglycosid	Konz/ml	200:1	100:1	50:1	20-25:1	Anm	Ref
Amikacin	3 µg	UV	UV	UV	UV	a	1
	10 µg			81%	94%		108
	20 µg				90%		108
Gentamicin	3 µg	UV	UV	UV	UV	a	1
	5 µg		49%	58%	82%		108
	10 µg			55%	82%		108
Netilmicin	5 µg		84%	89%	UV		108
	10 µg			66%	91%		108
Sisomicin	3 µg	UV	UV	UV	UV	a	1
Tobramycin	3 µg	57%	81%	UV	UV	a	1
	5 µg		54%	68%	90%		108
	10 µg			44%	72%		108

a Anstelle von Humanserum wurde hier Phosphat-Puffer als Inktubationsmedium verwendet

Tabelle 17. Inaktivierung von Aminoglycosiden durch Ticarcillin als Funktion des Konzentrationsverhältnisses Ticracillin: Aminoglycosid. Die nach 24-stündiger gemeinsamer Inkubation bei 37°C in Humanserum noch vorhandene Aminoglycosid-Aktivität wird als %-Satz der ursprünglichen Aktivität angegeben.

		Aminoglycosid-Aktivität nach Inkubation bei einem Konzentrationsverhältnis von			
Aminglycosid	Konz/ml	50:1	20-25:1	Anm	Lit
Amikacin	10 µg	64%		a	51
	10 µg	UG			51
Gentamicin	10 µg		30%	a	28
	10 µg	55%			33
	10 µg	5%			51
	10 µg	65%			
Sisomicin	10 µg	15%		a	51
	10 µg	72%			51
Tobramycin	10 µg	19%		a	51
	10 µg	61%			51

a Anstelle von Humanserum wurde hier Phosphat-Puffer als Inkutbationsmedium verwendet

Tabelle 18. Physikalischeu nd chemische Kompatibilität von Ampicillin-Natrium mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Ampicillin-Natrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Ref
Aminosäure-Lösung 4%	CU		1 mg		UV	C	120
Aminosäure-Lösung 4.25% mit Dextrose 25%	MG		1 mg			I	41
Dextran 70 6%	PH	BAY	2 mg	6.5h		C	125
			5 mg	4.3h		C	
			15 mg	3.3h		C	
Dextran 70 6% mit Dextrose 5%	PH	BAY	2 mg	3.5h		C	
			5 mg	2.5h		C	
			15 mg	1.8h		C	
Dextran 40 10%	PH	BAY	2 mg	2.8h		C	125
			5 mg	2.5h		C	
			15 mg	2.3h		C	
Dextran 40 10% in NS	PH	AY	8 mg		76%	C	76
Dextran 40 10% mit Dextrose 5%	PH	BAY	2 mg	3.5h		C	125
			5 mg	2.3h		C	
			15 mg	1.5h		C	
		AY	8 mg		53%	C	76
Dextrose 5%	MG	BR	1 mg	12h	79%	C	125
		BE	1 mg	4h	66%	C	98
	AB	AY	2 mg		20%	C	138
		AY	2 mg	4h		C	72
		AY	4 mg	4h		C	
		BE	2 mg	2h	62%	FÄ	
		BE	4 mg	2h	55%	FÄ	8

Tabelle 18, Fortsetzung

Infusionslösung	Ampicillin-Natrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Dextrose 5%		BR	20 mg	1/2h	57%	C	131
				4h	63%	C	131
		AY	20 mg	8h	59%	C	29
Dextrose 5,5%	PH	BAY	2 mg	3,5h		C	125
			5 mg	2,5h		C	
			15 mg	2h		C	
Dextrose 5% in NS	MG	BR	1 mg	1h	64%		135
Dextrose 10%	MG	BR	1 mg	2h	62%		135
Fructose 5,25%	B	BE	20 mg	6h			73
Fructose 15% mit Dextrose 5.5%	ACO	BAY	2 mg	3h		C	125
			5 mg	2h		C	
			15 mg	1h		C	
Normodex(Dextrose-Fructose-Lösung mit Na^+, K^+, Mg^{2+}, Cl^-, Acetat)	PH	BAY	2 mg	48h		C	125
			5 mg	7.5h		C	
			15 mg	2h		C	
Refundex(wie Normodex, zusätzlich Ca^{2+})	PH	BAY	2 mg	48h		C	125
			5 mg	25.5h		C	
			15 mg	3h		C	
Invertzucker 10%	PH	BAY	2 mg	5.6h		C	125
			5 mg	3,5h		C	
			15 mg	2h		C	
	ACO	BAY	2 mg	4h		C	125
			5 mg	2,8h		C	
			15 mg	1.5h		C	
Invertzucker 10% mit Na^+ und K^+	ACO	BAY	2 mg	8h			125

Tabelle 18, Fortsetzung

Infusionslösung	Ampicillin-Natrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Invertzucker 10% mit Na^+ und K^+			5 mg	1,8h			
			15 mg	1,3h			
Isolyte M mit Dextrose 5%	MG	BR	1 mg	24h	UV	C	135
Isolyte P mit Dextrose 5%	MG	BR	1 mg	24h	UV	C	135
NS		BE	1 mg	8h	72%	C	98
		BE	1 mg	24h	UV	C	135
			2 mg	24h	91%	C	8
		BE	4 mg	24h	90%	C	
			10 mg	24h	90%	C	
		BAY	2 mg	48h		C	125
			5 mg	38h		C	
			15 mg	33h		C	
		AY	2 mg - 30 mg	24h	90%	C	72
		BR	5 mg	24h	91%	C	41
		BE	10 mg	24h	90%	C	55
		AY	20 mg	8h	89%		29
Protein-Hydrolysat 10%	VT		20 mg			Ppt	76
Natriumchlorid 0,58% mit Acetat 0.68%	ACO	BAY	2 mg	48h		C	125
			5 mg	37h		C	
			15 mg	34h		C	

Tabelle 18, Fortsetzung

Infusionslösung	Ampicillin-Natrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Ringer-Lösung	ACO	BAY	2 mg	48h		C	125
			5 mg	25h		C	
			15 mg	20h		C	
Ringer-Lösung mit Dextrose 2.5%	ACO	BAY	2 mg	3.3h		C	125
			5 mg	2.5h		C	
			15 mg	1.5h		C	
Ringer-Lactat-Lösung		BR	1 mg	2h	29%		135
		BR	1 mg	2h	UN		36
Natriumbicarbonat 1.4%		AY	2-4 mg	6h		C	72
Natriumbicarbonat. isoton	ACO	BAY	2 mg	17h		C	125
			5 mg	14h		C	
			15 mg	10h		C	
Natriumlactat 1/6M		BE	1 mg	4h	37%	C	56
		AY	30 mg	6h		C	72

a mehr als 55 ppm nach 24-stündiger Lagerung bei 4°C

Tabelle 19. Physikalische und chemische Kompatibilität von Ampicillin-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteraöen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon					Ampicillin-Natrium						
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacin-sulfat	BR	5 g			BR	30 mg	4h		(s. Tab.3)[a]		90
Chlorpromazin-HCl	BP	200 µg			BP	2 mg			D5W,NS	Ppt(imm)	118
Cimetidin-HCl	SKF	1.2-5 mg	24h			1 mg			NS,D5W	C	136
Carbenicillin-Dinatrium	BE	1 mg	24h	91%[b]	AY	2 mg	24h	91%[b]	D5W	C	138
Dopamin-HCl	AS	800 µg			BR	4 mg	1h		D5W	FÄ	42
Flucloxacillin-Natrium									(s. Tab.24)		
Gentamicinsulfat	RR	160 µg	2h	UN	BE	8 mg			NS,D5W,D5S1/4		88
Heparin-Natrium		12 I.E.			BR	1 mg	24h	100%	NS,IsoM,IsoP.D5W	C	36
							12h	80%	LS		
							12h	83%	D10W		
							4h	74%	D5S		
		32 I.E.	8h			2 mg	8h		NS	C	50
	OR	20 I.E.	24h		BE	10 mg	24h		NS	C	55
Hydrazilin-HCl	BP	80 µg			BP	2 mg			D5W	FÄ	118
Hydrocortison-Natriumsuccinat		1.8 mg			BR	1 mg	24h	100%	NS,D5W	C	36
							12h	72-89%	IsoM,IsoP,LR,D10W,D5S	C	36
		200 µg oder 400 µg			BR	1 mg	24h	97% 99%	RL	C	36
		50 µg			BR	1 mg	6h	85%	RL	C	36
	GL	200 µg			BE	20 mg	6h	69%	NS	C	76
								43%	D5W		
								44%	D4.3S1/4		
Prochlopreazinedisylat	BP	100 µg			BP	2 mg			NS,D5W	Ppt(sof)	118

Tabelle 20. Physikalische und chemische Kompatibilität von Carbenicillin-Dinatrium mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Carbenicillin-Dinatrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Dextran 40 10% in NS	PH	BE	20 mg	24h	92%	C	76
Dextran 40 10% in D5W	PH	BE	20 mg	24h	91%	C	76
Dextrose 4.3% in Natriumchlorid 0.18%		BE	10 mg	24h		C	56
				24h		C	76
Dextrose 5%	MG	RR	1 mg	24h	94%	C	135
	AB		1 mg	24h	100%	C	133
		BE	10 mg	24h	100%	C	56
		BE	20 mg	24h		C	76
			40 mg	24h	100%	C	29
Dextrose 10%	MG	RR	1 mg	24h		C	135
Fettemulsion 10% i.v.	VT		30 mg	24h	100%	C	76
Isolyte M mit Dextrose 5%	MG	RR	1 mg			C	135
Isolyte P mit Dextrose 5%	MG	RR	1 mg			C	135
Normosol mit Dextrose 5%			1 mg	24h		C	138
Protein-Hydrolysat 10% VT			30 mg	6h	78%		76
Ringer-Lösung		BE	2 mg	24h		C	72
Ringer-Lactat-Lösung	MG	BR	1 mg	24h		C	135
		BE	10 mg	12h	88%	C	56
Natriumbicarbonat 1.4%		BE	2-30 mg	24h		C	72
Natriumchloride 0.9%		BE	20 mg	24h		C	72
		AB	1 mg	24h		C	138
		BE	10 mg	4h	70%	C	56
Natriumlactat 1/6M		BE	10 mg	4h	69%	C	56
		BE	20 mg	6h	85%	C	76

Tabelle 21. Physikalische und chemische Kompatibilität von Carbenicillin-Dinatrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon		Carbenicillin-Dinatrium							
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacin-sulfat	BR	2 mg		10 mg			(s.Tab.3)		90
Ampicillin-Natrium							(s.Tab.19)		
Cimetidin-HCl		3 mg	24h	20 mg			NS.D5W	C	136
Dopamin-HCl			24h		24h		D5W	C	42
Gentamicin-sulfat	RS	160 µg	4h	20 mg			D5S1/4,D5W,NS	C	88
		240 µg	2h	24 mg			NS	C	116
Hydrocortison-Natriumsuccinat	UP	500 µg		1 mg	24h		D5W		138
		200 µg		30 mg	24h	96%	NS		
						99%	D5W		
						99%	D4.3S1/4		76
Oxytetracyclin-HCL	BP	1 mg		4 mg			NS	Schl(3h)	118
Kaliumchloride		80 µEq		1 mg	24h		D5W		138
Natriumbicarbonate		89 µEq		1 mg	24h		D5W		138
Tetracyclin-HCl	BP	1 mg		4 mg			NS	Schl(3h)	118
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	AB	10 µl		1 mg	12h	53%	D5W		138

Tabelle 22. Physikalische und chemische Kompatibilität von Cloxacillin-Natrium miz parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösungen	Cloxacillin-Natrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Dextran 40 10%	PH	AS	2,25 mg	48 h	97 %	C	64
Dextran 40 10% in NS	PH	AS	2,25 mg	24 h	98 %	C	64
Dextran 40 10% in D5W	PH			24 h	97 %	C	76
Dextrose 5%		AS	2,25 mg	48 h	97 %	C	64
			20 mg	8 h		C	29
Dextrose 4.3% mit Natriuchlorid 0,18%				24 h	85 %	C	76
Fettemulsion 10%	VT			24 h	99 %	a	76
Invertzucker 10%		AS	2,25 mg	16 h	85 %	C	64
Protein-Hydrolysat 10%	VT		10 mg	24 h	90 %	C	76
Refundex	PH	AS	2,25 mg	48 h	98 %	C	64
Natriumbicarbonatr, isoton		AS	2,25 mg	20 h	86 %	C	64
Natriumchlorid 0.9%				24 h	94 %	C	29
Natriumlactat 1/6M		AS	2,25 mg	7,5 h	75 %	C	64

a Zusammenballung von Fetttropfen

Tabelle 23. Physikalische und chemische Kompatibilität von Cloxacillin-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon				Cloxacillin-Natrium						
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacin-sulfat								(siehe Tabelle 3)		
Chlorpromazin-HCl	BP	0,2 mg		BP	1 mg			NS	Schl(3h)	118
Gentamicin-sulfat	RO	160 µg	24h	Be	4 mg				Ppt	88
Hydrocortison-Natrium-succinat	GL	0,2 mg			10 mg	24h	99%	NS	C	76
	GL	0,2 mg			10 mg	24h	100%	D5W	C	76
	GL	0,2 mg			10 mg	24h	100%	D4.3S1/4	C	76
Oxytetracyclin-HCl		1 g		BP	1 mg			D5W	Schl(3h)	118
Kalium-chlorid		60 µEq		AS	2,25 mg	48h	95%	D5W	C	64

Tabelle 24. Stabilität von Flucloxacillin-Natrium in Infusionslösungen. Interaktionen zwischen Flucloxacillin und AMpicillin (76).

Zusätzliches Pharmakon				Flucloxacillin-Natrium			
Generic	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen
----------				4 mg	24 h		NS
				4 mg	24 h		D5W
				4 mg	24 h		D4.3S1/4
				4 mg	6 h		Natrium-lactate 1/6 M
Ampicillin-Natrium	4 mg	24 h	97 %	4 mg	24 h	98 %	NS
	4 mg	4 h	76 %	4 mg	4 h	74 %	D5W
	4 mg	4 h	82 %	4 mg	4 h	80 %	D4.3S1/4
	4 mg	4 h	71 %	4 mg	4 h	68 %	D5S1/3
	4 mg	4 h	87 %	4 mg	4 h	85 %	Natriumbicarbonat 1.4%
	4 mg	24 h	103 %	4 mg	24 h	102 %	RL
Ampicillin-Natrium	4 mg	24 h	96 %	4 mg	24 h	93 %	Natrium-lactat 1/6M, pH 5.8
	6 mg	4 h	67 %	6 mg	4 h	59 %	Natrium-lactat 1/6M, pH 8.2

Tabelle 25. Physikalische und chemische Kompatibilität von Methicillin-Natrium mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Methicillin-Natrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Dextran 40 10% in NS	PH	BE	16 mg	6 h	60 %	Schl(24h)	76
Dextran 40 10% in D5W	PH	BE	16 mg	6 h	58 %	Schl(24h)	76
Dextrose 5% in Ringer-Lactat-Lösung	AB	BR	1 mg	24 h	90 %	C	98
Dextrose 5% in NS	MG	BR	1 mg	24 h	UC	C	135
		SQ	2 mg	24 h		C	10
Dextrose 5%	AB	BR	1 mg	24 h	UC	C	98
	MG	BR	1 mg	24 h	UC	C	135
		SQ	2 mg	24 h		C	10
		BE	10 mg	6 h		C	55
		BE	8 mg	4 h	60 %		72
Dextrose 10%	MG	BR	1 mg	24 h	UC	C	135
		SQ	2 mg	24 h		C	10
Fettemulsion 10% i.v.	VT	BE	20 mg	6 h	46 %	crys	76
Isolyte M-D5	MG	BR	1 mg	24 h	UC	C	135
Isolyte P-D5	MG	BR	1 mg	24 h	UC	C	135
Normosol-M-D5	AB						
Normosol-R	AB	BR	1 mg	24 h	UC	C	98
Protein-hydrolysat 10%	VT	BE	20 mg	6 h	73 %		76
Ringer-Lösung	AB	BE	20 mg		85 %	Schl(24h)	72
Ringer-Lactat-Lösung	MG	BE	1 mg	24 h	UC	C	135
Natrium-bicarbonat 1.4%		BE	20 mg	24 h		C	72
NS	MG	BR	1 mg	24 h	UC	C	135

Tabelle 25, Fortsetzung

Infusionslösung	Methicillin-Natrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
NS		SQ	2 mg	24 h		C	10
		BE	8 mg	5 h		C	133
		BE	8 mg		60 %	Schl(24h)	72
		BE	10 mg	6 h		C	55
Natrium-lactat 1/6M		BE	8 mg	5 h		C	71
		BE	8 mg		85 %	Schl(24h)	72

Tabelle 26. Physikalische und chemische Kompatibilität von Methicillin-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon				Methicillin-Natrium					
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	Hst	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacin-sulfat	BR	5 mg	8h	BR	20 mg		(siehe Tabelle 3)		90
Aminophenazol-HCl	BP	0,6 mg			4 mg		NS	Schl(3h)	118
Anileridin-HCl	MSD			SQ				I	105
Cephapirin-Natrium		30 mg	24h		25 mg	24h	W	C	110
Chlorpromazin-HCl	BP	0,2 mg		BP	4 mg		NS	Schl(3h)	118
Codein-phosphat				SQ				I	105
Gentamicin-sulfat	RS	160 µg	24h	BE	8 mg		NS,D5W,D5S1/4	C	88
Heparin-Natrium	OR	20 I.E.		BE	10 mg		NS,D5W	Trüb(6h)	55
	UP	4 I.E.		SQ	20 mg		D5W	C	6
		12 I.E.		BR	1 mg		D5W	C	46
Hydrocortison-Natrium-succinat	UP	100 µg		BR	1 mg		D5W	C	46
	GL	200 µg		BE	20 mg	6h	NS,D5W,D4.33S1/4	Ppt	76
	UP	500 µg		SQ	20 mg		D5W	I	6
Levorphanol-bitartrat	RC			SQ				I	105
Metaraminol-bitartrat	MSD	100 µg		SQ	20 mg		D5W	I	6
Methadon-HCl				SQ				I	105
Methohexital-Natrium	BP	2 mg		BP	4 mg		D5W	Schl(3h)	118
Morphine-sulfat				SQ				I	105
Oxytetracyclin-Hcl	PF	4 mg		SQ	20 mg		D5W	I	6
	BP	1 mg		BP	4 mg		D5W	Schl(3h)	118
Promethazin-HCl	BP	250 µg		SQ	20 mg		D5W	I	6

Tabelle 26, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon				Methicillin-Natrium					
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	Hst	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Natriumbicarbonat	AB	80 µg		SQ	20 mg		D5W	I	6
		0,075 %		BE	1 mg	4-6h	D10W		71
					oder 10 mg				74
	AB	3,75 mg		BR	1 mg			C	98
Sulfadiazin-Natrium	BP	4 mg		BP	4 mg		D5W	krys	118
Sulfisoxazid-diolamin	RC	5 mg		SQ	20 mg		D5W	I	6
Tetracyclin-HCl	RR	1,5 mg		SQ	20 mg		D5W	I	6
Vancomycin-HCl	LI	1 mg		BR	1 mg		D5W	Ppt(4h)	46

Tabelle 27. Physikalische und chemische Kompatibilität von Nafcillin-Natrium mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Nafcillin-Natrium					
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	PhC	Lit
Äthanol 5% mit Dextrose 5%	AB	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104
Dextran 40 10% mit Dextrose 5%	PH	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104
Dextrose 5% in Tinger-Lösung	AB	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104
Dextrose 5% in Natriumchlorid 0.45%	AB	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104
Dextrose 5% in NS	AB	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104
Dextrose 5%		WY	1 mg	24h	C	10
	AB	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104
Normosol-M in D5W	AB	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104
Polysal-M in D5W	CU	WY	30 mg	24h	C	104
Ringer-Lösung	AB	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104
Ringer-Lactat-Lösung	AB	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104
NS		WY	1 mg	24h	C	10
	AB	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104
Natriumlactat 1/6 M	AB	WY	2 mg, 30 mg	24h	C	104

Tabelle 28. Physikalische und chemische Kompatibilität von Nafcillin-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon				Nafcillin-Natrium					
Generic	Hst	Konz/ml	Man	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Aminophyllin	SE	0,5 mg	WY	30 mg	24 h		D5W	C	104
	SE	0,5 mg	WY	2 mg		86%	D5W	C	104
Ascorbinsäure	UP	0,5 mg	WY	5 mg			D5W	I	6
Hydrocortison-Natriumsuccinat	UP	250 µg	WY	0,5 mg				Ppt(1h)	104
Kaliumchlorid	TR	40 µEq	WY	30 mg	24 h		NS	C	104
Promazin-HCl	WY	100 µg	WY	500 µg				C(6h)	104
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	AB	5 µl	WY	5 mg			D5W	I	6
	WY	2 µl	WY	2 mg, 30 mg	24 h		D5W	C	104
	WY	2 µl	WY	2 mg	24 h		NS	C	104

Tabelle 29. Physikalische und chemische Komatibilität von Oxacillin-Natrium mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Oxacillin-Natrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Dextrose 5%		BR	2 mg	24h		C	10
		BR	1 mg,10 mg,50mg	24h	91-95%		21
Dextrose 10%		BP	2 mg	24h		C	10
NS		BR	2 mg	24h	100%	C	10
		BR	1 mg,10 mg,50mg	24h	96-98%	C	21
Aminosäurelösung 4.25% in Dextrose25%	MG	BR	1 mg	24h		C	9

Tabelle 30. Physikalische und chemische Kompatibilität von Oxacillin-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon				Oxacillin-Natrium					
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	Hst	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacin-sulfat							(siehe Tabelle 3)		90
Cephapirin-Natrium	BR	30 mg	24h	BR	2 mg	24h	D5W,NS	C	110
Chloramphenicol-Natriumsuccinat	PD	0,5 mg	24h	BR	0,5 mg	24h		C	27
	PD	1 mg	24h	BR	2 mg	24h			
Kaliumchlorid		20,40,80µEq	24h	BR	1, 2.5,4mg	24h	D5S,D5W	C	27
Oxytetracyclin-HCl	PF	4 mg		BR	2,5 mg		D5W	I	6
Tetracyclin-HCl	RR	1,5 mg		BR	2,5 mg		D5W	I	6

Tabelle 31. Physikalische und chemische Kompatibilität von Penicillin-G-Kalium mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Penicillin-G-Kalium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Äthanol ind dextrose 5%	AB	(UP)	1000 I.E.	6h	66%	C	93
Dextrose 5%	AB	(P)	900 I.E.	24h		C	97
		SQ	2000 I.E.	24h		C	10
	MG	SQ	5000 I.E.	24h		C	135
			10000 I.E.	12h		C	54
		(P)	100000 I.E.	48h		C	77
		(UP)	900 I.E.	4h	50%	C	97
	AB,BA,CU	(UP)	5000 I.E.		60-80%	C	67
		AY	40000 I.E.	24h	91%	C	29
Dextrose 10%		SQ	2000 I.E.	24h		C	10
		SQ	5000 I.E.	24h		C	135
Dextrose 5% in NS	MG	SQ	5000 I.E.	24h		C	135
		SQ	2000 I.E.	24h		C	10
	AB	(P)	5000 I.E.	48h		C	67
Isolyte M in Dextrose 5%	MG	SQ	5000 I.E.	24h		C	135
Isolyte P in Dextrose 5%	MG	SQ	5000 I.E.	24h		C	135
Ringer-Lactat-Lösung	MG	SQ	5000 I.E.	24h		C	135
Natriumchlorid 0.9&	AB	(UP)	1000 I.E.	6h	86%	C	93
		SQ	1000 I.E.	24h		C	10
	MG	SQ	5000 I.E.	24h		C	135
	AB	(P)	5000 I.E.	48h		C	67
	AB,BA,CU	(UP)	5000 I.E.		84%	C	67
		AY	40000 I.E.	24h	95%	C	29
		(P)	0,1Mio I.E.	48h		C	77

(P) = gepuffertes Präparat

(UP) = ungepuffertes Präparat

Tabelle 32. Physikalische und chemische Kompatibilität von Penicillin-G-Kalium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon					Penicillin-G-Kalium						
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacin-sulfat	BR	5 mg	24h	90-96%	LI	20000 I.E.	24h	90-97%	(s.Tab.3)	C	90
Aminophyllin	SE	0,5 mg			SQ	900 I.E.	6h	55%	D5W		97
Ascorbate-natrium	PD	0,5 mg			SQ	10000 I.E.	8h		D5W	C	106
Cephapirin	BR	30 mg	24h		LI	20000 I.E.	24h		D5R,D5S,D5W,LR,NS,R,SL	C	110
Chloramphenicol-Natrium-succinat	PD	0.5 mg	24h	UV	SQ	1000 I.E.	24h	UV		C	27
		1 mg	24h	UV		5000 I.E.	24h	UV			
		1 mg	24h	UV		10000 I.E.	24h	UV			
Chlorpromazin-HCl	BP	0,2 mg			BP	10000 I.E.				Schl(3h)	118
Chlortetracyclin-HCl	LE	2 mg	12h			10000 I.E.	12h		D5W		54
Diphenhydramin-HCl	PD	50 µg			SQ	1000 I.E.	24h		D5W	C	95
Dopamine-HCl	AS	0,8 mg	24h		LI	20000 I.E.	6h	86%	D5W	C	42
Heparin-Natrium	UP	4 I.E.			SQ	20000 I.E.			D5W	I	6
		12 I.E.				1000 I.E.			D5W	C	95
		32 I.E.				20000 I.E.	8h		NS		50
Hydrocortison-Natrium-succinat	UP	250 µg				1000 I.E.			Ionosol (AB)	I	59
Hydroxyzin-HCl	RR	250 µg			SQ	20000 I.E.			D5W	I	6
Lincomycin-HCl	UP									I	105
Metaraminol-bitartrat	MSD	0,1 mg			SQ	900 I.E.	6h	36%	D5W		97
Oxytetracyclin-HCl		0,2-4 mg				1000-20000I.E.				Ppt	6,27,31, 46
Pentobarbital-Natrium	AB	0,5 mg			SQ	900 I.E.	6h	58%	D5W		97
	AB	0,5 mg			SQ	1000 I.E.		58%	D5W		95

Tabelle 32, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon					Penicillin-G-Kalium						
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Potassium-Chlorid		20 oder 40µEq	24h			1000 oder 5000I.E.	24h		D5W,D5S	C	27
Prochlorperazinmesylat	BP	0,1 mg			BP	10000 I.E.			NS	Schl(3h)	118
Prochlorperazinedisylat	SKF	10 µg			SQ	5000 I.E.	24h		D5W	C	95
	SKF	10 µg			SQ	900 I.E.	24h	100%	D5W	C	97
Promazin-HCl	WY	1 mg			PF	20000 I.E.			D5W	I	30
Natriumbicarbonat	AB	3,75 mg			SQ	1000 I.E.	6h	74%	D5W		97
Natriumiodid	AB	1 mg			SQ	5000 I.E.	24h		D5W	C	95
Sulfisoxazol-diolamin	RC	4 mg			SQ	900 oder 5000I.E.				C	95,97
Tetracyclin-HCl										Ppt[b]	31,46, 54,80
Thiopental-natrium	AB	2,5 mg			SQ,PF				D5W	Ppt(1h)	30,96
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	AB	10 µl			SQ	900 I.E.	6h	13%	D5W		97
	TR	1 Ampulle/l			SQ	2000 oder 8000I.E.	24h		D5W,D5S	C	27

a 78% Penicillin und 11% Chlortetracyclin-Inaktivierung nach 12h

b pH außerhalb des Stabilitätsbereichs von Penicillin G

Tabelle 33. Physikalische und chemische Kompatibilität von Penicillin-G-Natrium mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Penicillin-G-Natrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Dextran 40 10%	PH	KA	6000 I.E.	24h		C	70
Dextrose 5%		KA	6000 I.E.	24h		C	70
		BE	20000 I.E.		75%		55
Invertzucker 10%		KA	6000 I.E.	6h		C	70
Natriumchlorid 0.9%		BE	20000 I.E.	24h		C	55

Tabelle 34. Physikalische und chemische Kompatibilität von Penicillin-G-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon					Penicillin-G-Natrium						
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Cephalothin-Natrium	LI	10 mg			UP	20000 I.E.			D5W	I	6
Gentamicin-Sulfat	RS	160 µg	24h		CL	13000 oder 40000I.E.			D5S1/4,D5W,NS	C	88
Heparin-Natrium	UP	4 I.E.			UP	20000 I.E.			D5W	I	6
	OR	20 I.E.	24h		BE	20000 I.E.	24h		NS	C	55
		32 I.E.	8h			20000 I.E.	8h		NS	C	50
Hydroxyzin-HCl	RO	250 µg			UP	20000 I.E.			D5W	I	6
Lincomycin	UP									I	105
Oxytetracyclin-HCl	PF	4 mg			UP	20000 I.E.			D5W	I	105
Kaliumchloride		40 µEq			KA	6000 I.E.	24h		D5W	C	70
						5000 I.E.	a		I10W		70
Promethazin-HCl	WY	25 µg			UP	20000 I.E.			D5W	I	6

a pH außerhalb des Stabilitätsbereichs für Penicillin-G

Tabelle 35. Physikalische und chemisch Kompatibilität von Cefamandolnafat mit parenteralen Infusionslösungen.[106] (39)

Infusionslösung	Cefamandolnafat					
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC
Aminosäure-Lösung 3.5% oder 7%	AB,MG	LI	2 mg	24 h	96-98%	C
Dextrose 5%		LI	2 or 20 mg	24 h	UV	C
Dextrose 10%		LI	2 or 20 mg	24 h	UV	C
Dextrose 3% mit Natrium-chloride 0.2%		LI	2 mg		NA	C
		LI	2 mg	24 h	96%	C
		LI	2 or 20 mg	24 h	96-97%	C
Dextrose 5% in Ringer-Lactat-Lösung		LI	2 mg	24 h	97%	C
Ionosol B-D5	AP	LI	2 mg	24 h	96%	C
Isolyte E-D5	MG	LI	2 mg	24 h	95%	C
Isolyte M-D5	MG	LI	2 mg	24 h	UV	I
Mannitollösung		LI	20 mg	24 h	93%	C
Normosol M-D5	AB	LI	2 mg	24 h	UV	C
Plasma-Lyte	TR	LI	2 mg	24 h	97%	I
Plasma-Lyte-D5	TR	LI	2 mg	24 h	97%	C
Ringer-Lösung		LI	2 mg	24 h	UV	I
Ringer-Acetat-Lösung		LI	2 mg		NA	I
Ringer's-Lactat-Lösung		LI	2 mg		NA	I
Natriumchlorid 0.9%		LI	2 or 20 mg	24 h	UV	C
Natriumlactat 1/6M		LI	2 mg	24 h	96%	C
Travasol 8.5% mit Elektrolyte	TR	LI	2 mg	24 h	96%	C
Travasol 8.5% ohne Elektrolyte	TR	LI	2 mg	24 h	97%	C
Wasser zur Injektion		LI	100 mg	24 h	UV	C

Tabelle 36, Physikalische und chemische Kompatibilität von Cefamandol-nafat mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon					Cefamandol nafat						
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Calcium-gluceptat		0.44 mg			LI	2 mg			W.D5W,NS	a	39
		4.4 mg				20 mg					
		22 mg				100 mg					
Calcium-gluconat		0.2 mg			LI	2 mg			W,D5W,NS	a	39
		2 mg				20 mg					
		10 mg				100 mg					
Cimetidin-HCl	SKF	6 mg	24h	93%	LI	20 mg			D5W	Schl(sof),Ppt(24h)	136
	SKF	0.3 mg	24h	UV	LI	1 mg			D5W	C	136
Calcium-sulfat		160 µg			LI	2 mg			W,D5W,NS	a	39
		1.6 mg				20 mg					
		8 mg				100 mg					
		3.8 µg		UV	LI	10 µg		UV	b		129
Lidocain-HCl		1 mg			LI	100 mg	24h	UV	W,D5W,NS	C	39
		2 mg									
		1 mg									
		2 mg			LI	100 mg			W,D5W,NS	a	39
Tobramycin-sulfat		160 µg			LI	2 mg			W,D5W,NS	a	39
		1.6 mg				20 mg					
		8 mg				100 mg					

a Schleier- oder Präzipitatbildung

b in Humanserum gelöst

Tabelle 37. Physikalische und chemische Kompatibilität von Cefazolin-Natrium mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Cefazolin-Natrium					
	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Aminosäure-Lösung in Dextrose 25%	LI	1 mg	24h	UV	C	9
Dextrose 5%	SKF	20 mg	24h	95%	C	29
	LI	5 mg	24h	UV	C	16
D5RL	LI	5 mg	24h	UV	C	16
RL	LI	5 mg	24h	UV	C	16
NS	LI	5 mg	24h	UV	C	16
	SKF	20 mg	24h	UV	C	29
Innosol B-D5	LI	5 mg	24h	UV	C	16
Normosol M-D5	LI	5 mg	24h	UV	C	16
Plasma-Lyte-D5	LI	5 mg	24h	UV	C	16

Tabelle 38. Physikalische und chemische Kompatibilität von Cefazolin-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen

Zusätzliches Pharmakon					Cefazolin-Natrium					
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Hst	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacin-sulfat	BR	5 mg	8h			20 mg	8h	(s.Tab.3)	C(8h) Schl(24h)	90
Cimetidin-HCl	SKF	3 mg	24h	UV	SKF	10 mg		D5W	Schl(24h)	136
		1.2 mg	24h	UV	SKF	1 mg		D5W	C	136
		5 mg	24h	UV	SKF	1 mg		D5W	C	136
		1.2 mg	24h	UV	SKF	1 mg		NS	C	136
		5 mg	24h	UV	SKF	1 mg		NS	C	136
Tobramycin-sulfat		10 µg	48h			150 µg		a		32

a in Humanserum gelöst

Tabelle 39. Physikalische und chemische Kompatibilität von Cephalothin-Natrium mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Cephalothin-Natrium						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Dextrose 5%	MG	LI	1 mg	24h	UV	C	135
			2 mg	24h	UV	C	10
		LI	10 mg	7h	89%	C	77
			20 mg	8h	89%	C	29
Dextrose 10%	MG	LI	1 mg	24h	UV	C	135
			2 mg	24h	UV	C	10
Dextrose 5% in NS	MG	LI	1 mg	24h	UV	C	135
			2 mg	24h	UV	C	10
Isolyte M-D5	MG	LI	1 mg	24h	UV	C	135
Isolyte P-D5	MG	LI	1 mg	24h	UV	C	135
Ringer-Lactat-Lösung	MG	LI	1 mg	24h	UV	C	135
Natriumchlorid 0.9%	MG	LI	1 mg	24h	UV	C	135
		LI	2 mg	24h	UV	C	10
		LI	10 mg	24h	90%	C	77
			20 mg	8h	89%	C	29
Wasser zur Injektion		LI	10 mg	7h	92%	C	77

Tabelle 40. Physikalische und chemische Kompatibilität von Cephalothin-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon			Cephalothin-Natrium							
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC Lit
Amikacin-sulfat	BR	5 mg			LI	20 mg			(s.Tab.3)	Ppt(8h) 90
Aminocapronsäure		8 mg				4 mg		73%	a	40
Aminophyllin		20 mg				20 mg		80%	W	40
		20 mg				20 mg		74%	D10W	40
	SE	1 mg			LI	1 mg			D5S	b 31
Calciumchlorid	UP	1 mg			LI	10 mg			D5W	Ppt(3h) 6,100
Calciumgluceptat	AB	1 mg			LI	10 mg			D5W	Ppt(1h) 6,100
Calciumgluconat	UP	1 mg			LI	10 mg			D5W	Ppt(1h) 6,100
Chlortetracyclin-HCl	LE	4 mg			LI	10 mg			D5W	I 6
Cimetidin-HCl	SKF	3 mg		83%	LI	10 mg			D5W	Ppt(24h) 136
	SKF	1.2 mg	24h	95%	LI	3 mg			D5W	C 136
	SKF	5 mg	24h	UV	LI	3 mg			D5W	Ppt(24h) 136
	SKF	1.2 mg	24h	UV	LI	3 mg			NS	C 136
	SKF	5 mg	24h	UV	LI	5 mg			NS	Ppt(24h) 136
Colistimethat-Natrium	WC	500 µg			LI	10 mg			D5W	Ppt(1h) 6,100
Cystarabin	UP	800 µg			LI	1 g			D5W	C 79
Diphenhydramin-HCl	PD	80 µg			LI	10 mg			D5W	Ppt(3h) 6,100
Dopamin-HCl	AS	800 µg	24h	UV	LI[c]	4 mg		6h 85%	D5W	C 42
	AS	800 µg	24h	UV	LI[d]	4 mg		24h 97%	D5W	C 43
Erythromycin-lactobionat	AB	5 orl mg			LI	10mg,1 mg			D5W	I 6
Flourouracil	RC	500 µg			LI	1 mg			D5W	C 94,100
		20 mg				20 mg		80%	W	e 79
		20 mg				20 mg		80%	D5W	e 40

Tabelle 40, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon					Cephalothin-Natrium						
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Furosemid		200 µg				4 mg		81%	a		40
Gentamicin-sulfat	RS	160 µg			LI	8 mg			D5W,NS,D5S1/4	Ppt	88
Heparin-Natrium		12 units			LI	1.2 mg	24h	UC	NS,D5W,D10W,D5S,LR, IsoM,IsoP	C -	36
		32 units	8h		LI	8 mg	8h		NS		50
	AB	5 units			LI	10 mg			D5W	C	6,100
	AB	20 units			LI	1 mg				C	96.100
Hydrocortison-Natriumsuccinat		1.8 mg			LI	1.2 mg	24h	UC	NS,D5W,D5S,LR,IsoM,IsoP	C	36
	UP	500 µg			LI	10 mg			D5W	C	6,100
Isoniacid		400 µg				2 mg		79%			40
Kanamycin-sulfat	BR	4 mg			LI	10 mg			D5W	Ppt(1h)	6,100
Levarterenol-bitartrat	WI	2 µg			LI	10 mg			D5W	I	6
	WI	8 µg			LI	1 mg			D,S,D-S	C	103
Methotrexat-Natrium	LE	400 µg			LI	1 mg			D5W	C	79
Methylprednison-Natrium-succinate	UP	1 mg			LI	10 mg			D5W	I	6
Mitomycin C		40 µg				2 mg		78%	a		40
Nicotinamid		200 µg				2 mg		79%	a		40
Noradrenalin		4 µg				2 mg		79%	a		40
Oxytetracyclin-HCl	PF	4 mg			LI	10 mg			D5W	Ppt(1h)	6,99,100
	PF	2 mg			LI	2 mg			D5W	b	31
Penicillin-G-natrium	UP	20000 I.E.			LI	10 mg			D5W	I	6
Penicillin-G-Kalium	SQ	20000 I.E.			LI	10 mg			D5W	I	6
	SQ	5000 oder 20000 I.E.				10 mg				C	95,100
Phenobarbital-Natrium	WI	200 µg			LI	10 mg			D5W	I	6

Tabelle 40, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon					Cephalothin-Natrium						
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Polymyxin-B-sulfat	BW	200 µg			LI	10 mg			D5W	Ppt(1h)	6,100
Prednisolon-Natriumphosphat	MSD	200 µg			LI	10 mg			D5W	C	6
	MSD	400 µg			LI	1 mg			D5W	C	79
Prochlorperazinedisylat	SKF				LI					I	105
Sulfisoxazol-Diolamin	RC	5 mg			LI	10 mg			D5W	I	6
Tetracyclin-HCl	LE	500 µg			LI	1 or 2 mg			D5W	b	31
		1.5 mg			LI	10 mg			D5W	Ppt(1h)	6,100
Tobramycin-sulfat		10 µg				75 µg	48h		HS		32
Tranexamidsäure		4 mg				2 mg		79%	a		40

a pH 9.0 Puffer-Lösung, Cephalothin C_{24}=82% bei Kontrolle ohne zusätzliche Pharmaka

b pH außerhalb des Stabilitätsbereichs für Cephalothin

c "Keflin", pH der fertigen Infusionslösung = 4,9

d "Keflin Neutral", pH der fertigen Infusionslösung = 6,4

e Cephalothin C_{24}=93% bei Kontrolle ohne zusätzliche Pharmaka

Tabelle 41. Infusionslösungen, in denen Cephapirin-Natrium (2 oder 30 mg/ml) physikalische Kompatibilität und einen Aktivitätsverlust von weniger als 10% innerhalb von 24h aufwies.(110)

Dextrose 5%
Dextrose 10%
Dextrose 20%
Dextrose 5% mit Natriumchlorid 0.2%
Dextrose 5% mit Natriumchlorid 0.45%
Dextrose 5% mit Natriumchlorid 0.9%
Dextrose 5% in Ringer-Lösung
Dextrose 5% in Ringer-Lactat-Lösung
Ringer-Lösung
Ringer-Lactat-Lösung
Natriumchlorid 0.9%
Natriumchlorid 5%
Natriumlactat 1/6M
Invertzucker 10%
Invertzucker 10% mit Natriumchlorid 0.9%
Proteinhydrolysat 5% (USP - Casein)

Mannitol 20% mit Cephapirin-Natrium zeigte nach 24h eine leichte Trübung

Tabelle 42. Physikalische und chemische Kompatibilität von Cephapirin-Natrium (Bristol, 30 mg/ml) mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infsuionslösungen. (110, 111)

Zusätzliches Pharmakon			Cephapirin-Natrium			
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC
Amikacin-sulfat	BR	5 mg			(s.Tab.3)	
Aminophyllin	SE	5 mg	24h	24h	D5W,D5S,D5R,R,R,RL,SL	C
			8h	8h	D10W,D5S1/4,D5S1/2	C
				4h	NS	C
				4h	D5RL,D20W	C
Ascorbinsäure-Lösung	LI	5 mg	8h	24h	D5S1/2	C
Calciumchlorid	BR	1 mg	24h	24h	a,D5S	C
Calciumgluconat	UP	0.5 mg	24h	24h	D5W,D5S,D5R,D5RL,NS,R,LR,SL,D10W, I10,Pr5	C
Chloramphenicol-Natriumsuccinat	PD	1 mg	24h	24h	a	C
Chlortetracyclin-HCl	LE	0.5 mg			D5RL,D5RL,R,RL	I
			4h	4h	D5W,D10W,D5S1/4,NS,D5S1/2, D5S,I10S,S5	C
Colistimethat-Natrium		0.5 mg		24h	W	C
Diphenhydramin-HCl	PD	80 µg	24h	24h	W	C
Epinephrin-HCl	PD	25 µg	4h	24h	D5W,D10W,D5S1/4,NS	C
			4h	24h	NS	C
			8h	24h	D5R,D5S1/2,SL	C
Ergonovinmaleat	LI	0.2 µg		24h	D5W,D5S,D5R,R	C
Erythromycingluceptat	LI	1 mg	24h	24h	a (ohne SL), D5S	C
			8h	8h	SL	C
Erythromycinlactobionat	AB	5 mg	24h	24h	W	C
Gentamicinsulfat	SC	1 mg		4h	D5W,D5S1/4,NS	Trüb(24h)

Tabelle 42, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon			Cephapirin-Natrium			
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC
Heparin-Natrium	AB	30 units	24h	24h	D5W,NS,R,RL,I1O,Pr5	C
Hydrocortison-Natriumphosphat	MSD	250 µg		24h	D5W,D1OW	C
Hydrocortison-Natriumsuccinat	UP	200 µg	24h	24h	D5W,NS,R,RL,I1O,SL,Pr5	C
Kanamycinsulfat	BR	2.5 mg			D5W,D1OW,D5R,NS,R	Trüb(24h)
			8h	8h	D5S1/4,D5RL,SL	C
Levarterenolbitartrat	WI	8 µg	4h	24h	a (ohne D5RL), D1OW,D5S1/2,I1O	C
Metaraminolbitartrat	BR	200 µg	24h	24h	D5W,D1OW,D5S,D5R,D5RL,R,SL	C
Methicillin-Natrium	BR	25 mg	24h	24h	W	C
Nitrofurantoin-natrium	EA	360 µg	8h	24h	a (ohne RL), D1OW,D5S	C
			24h	24h	R	C
Novobiocin-Natrium	UP	500 µg	24h	24h	a,D1OWmD5S	C
Oxacillin-Natrium	BR	2 mg	24h	24h	D5S,RL	C
Oxytetracyclin-HCl	PF	2.5 µg			a,D1OW,D5S,I1OS,S5,W	Ppt
Penicillin-G-Kalium	LI	20000 units	24h	24h	a (ohne D5RL), D5S,W	C
Pentobarbital-Natrium	AB	100 lg	24h	24h	a,1OW,D5S,I1O	C
Phytonadion	MSD	200 µg	24h	24h	D5W,D1OW,D5S	C
Phenytoin-Natrium	PD	250 µg			a,D1OW,D5S	Ppt
Polymixin-B-Sulfat	BW	0.2 mg			W	Ppt
Kaliumchlorid	LI	3 mg	24h	24h	a,D1OW,D5S,I1O	C
Natriumbicarbonat	BR	15 mg	24h	24h	D1OW	C
Succinylcholinchlorid	SQ	2 mg	NA	24h	D5W,D5S,D5R,NS,R,SL	C
Sulfadiazin-Natrium	LE	50 mg			a D1OW,D5S	Ppt(1h)
Sulfisoxazoldiolamin	RC	50 mg	24h	24h	a,D1OW,D5s	C

Tabelle 42, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon			Cephapirin-Natrium			
Generic	Hst	Konz/ml	t_{90}	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC
Tetracyclin-HCl (gepuffert)	BR	500 µg		4h	D5W,D10W,D5S,NS,SL	C
				4h	D5RL	Schl(24h)
			4h	4h	D5R,R,RL	I(8h)
Thiopental-Natrium	AB	4 mg			D5W,D10W,D5S,D5R,NS,RL	Ppt
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	AB	5 µg		24h	W	C
Warfarin-Natrium	EN	75 µg	24h	24h	D10W,D5S1/4,D5S1/2,S5RL	C

a Untersuchte Lösungen: D5W,D5R,D5RL,NS,R,RL,SL

Tabelle 43. Physikalische und chemische Kompatibilität von Chloramphenicol-Natriumsuccinat mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Chloramphenicol-Natriumsuccinat					
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	PhC	Lit
Dextrose 5%		PD	0,5mg,1mg,NI,2mg	24h	C	10,46,59,
Dextrose 10%		PD	1mg,NI,2mg	24h	C	10,59,98
Dextrose 5% in Ringer-Latat-Lösung	AB			24h		98
Dextrose 5% in NS		PD	0.5mg,NI,2mg	24h	C	10,46,98
Normosol-M in Dextrose 5%	AB			24h		98
Normosol-R	AB			24h		98
Ringer-Lösung	AB	PD	1mg,NI	24h		59,98
Ringer-Lactat-Lösung		PD	o.5mg,1mg,NI	24h	C	46,59,98
Natriumchlorid 0.9%		PD	0.5mg,1mg,2mg,NI	24h	C	10,46,59,

Tabelle 44. Physikalische und chemische Kompatibilität von Chloramphenicol-Natrium-Succinat mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon			Chloramphenicol-Natrium-Succinat					
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacinsulfat	BR	5 mg	PD	10 mg	24h	(s.Tab.3)	C	90
Cephapirin-Natrium	BR	30 mg	PD	1 mg	24h	(s.Tab.42)	C	110
Chlorpromazin-HCl	BP	200 µg	BP	4 mg		D5W,NS	I	118
Dopamin-HCl	AS	200 µg	PD	4 mg	24h	D5W		42
Hydroxyzin-HCl	RR	250 µg	PD	10 mg		D5W	I	6
Novobicin-Natrium	UP	500 µg	PD	500 µg		NS	Ppt(4h)	46
	UP	1 mg	PD	10 mg		D5W	I	6
Oxacillin-Natrium	BR	2 mg	PD	1 mg			C	98
	BR	0.5mg or 0.2mg	PD	0.5mg or 1mg	24h	D5W,D5S		27
Oxytetracyclin-HCl	PF	4 mg	PD	10 mg		D5W	I	6
	PF	250 µg	PD	500 µg		D5W	C	46
Penicillin-G-Kalium	SQ	1000 I.E.	PD	500 µg	24h	D5W,D5S		27
	SQ	5000 I.E.	PD	1 mg	24h	D5W,D5S	C	27,95
Polymyxin-B-Sulfat	BW	200 µg	PD	10 mg		D5W	I	6
Prochlorperazinedisylat	SKF	100 µg	PD	10 mg		D5W	I	6
Prochlorperazinmesylat	BP	100 µg	BP	4 mg		NS	Schl(3h)	118
Promethazin-HCl	WY	250 µg	PD	10 mg		D5W	I	6
Sulfadiazin-Natrium	PD	2.5 mg	PD	1 mg			Ppt(1h)	98
Sulfisoxazoldiolamin	RC	5 mg	PD	10 mg		D5W	I	6
Tetracyclin-HCl	RR	1.5 mg	PD	10 mg		D5W	I	6
	LE	1.5 mg	PD	10 mg			Ppt(1h)	98
Vancomycin-HCl	LI	5 mg	PD	10 mg		D5W	I	6

Tabelle 45. Physikalische und chemische Kompatibilität von Erythromycingluceptat mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon			Erythromycingluceptat					
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacinsulfat	BR	5 mg	LI	1 mg		(s.Tab.3)		90
Aminophyllin	SE	1 mg	LI	1 mg	a	D5S		31
Cephapirin-Natrium	BR	30 mg	LI	1 mg	8h	SL		110
	BR	30 mg	LI	1 mg	24h	(s.Tab.42)	C	110
Novobiocin-Natrium	UP	500 µg	LI	250 µg		NS	Ppt(4h)	46
Oxytetracyclin-HCl	PF	250 µg	LI	250 µg		D5W	Ppt(sof)	46
Tetracyclin-HCl	PF	500 µg	LI	250 µg		D5W	Ppt(sof)	46

a pH außerhalb des Stabilitätsbereichs vonErythromycingluceptat

Phenobarbital-Natrium, Secobarbital-Natrium und Streptomycinsulfat sind incompatibel mit Erythromycingluceptat.(105)

Tabelle 46. Physikalische und chemische Kompatibilität von Erythromycinlactobionat mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Erythromycinlactobionat						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Dextrose 5%	AB	AB	1 mg	10h	85%	C	93,94,97
		AB	2 mg	6h		C	10
		AB	8.3 mg	24h		C	29
Dextrose 10%		AB	2 mg	6h		C	10
Dextrose 25% in Ringer-Lactat-Lösung	AB	AB	1 mg	4h		C	94
Dextrose 5% in Ringer-Lactat-Lösung	AB	AB	1 mg	3h		C	94
Dextrose 5% in NS	AB	AB	1 mg	6h	67%	C	93,94,97
		AB	2 mg	6h		C	10
Normosol-M in Dextrose 5%	AB	AB	1 mg	11h		C	94
Normosol-R	AB	AB	1 mg		86%	C	94,97
Ringer-Lösung	AB	AB	1 mg	11h		C	94
Ringer-lactat-Lösung	AB	AB	1 mg	18h		C	94
Natriumchlorid 0.9%	AB	AB	1 mg	24h		C	93,97
	AB	AB	1 mg	22h		C	94
		AB	2 mg	24h		C	10

Tabelle 47. Physikalische und chemische Kompatibilität von Erythromycinlactobionat mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon			Erythromycinlactobionat						
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Aminophyllin	SE	500 µg	AB	1 mg	24h			C	94
Ascorbinsäure-Lösung	UP	500 µg	AB	5 mg			D5W	I	6
	AB	1 mg	AB	1 mg				C	59
Cephalothin-Natrium	LI	10 mg	AB	5 mg			D5W	I	6,100
	LI	1 mg	AB	1 mg				Ppt(1h)	94
Colistimethat-Natrium	WC	500 mg	AB	5 mg			D5W	I	6
	WC	500 µg	AB	1 mg			D	Ppt(1h)	94
Diphenhydramin-HCl	PD	50 µg	AB	1 mg	24h		D5W	C	94,97
Heparin-Natrium	UP	4 I.E.	AB	5 mg			D5W	I	6
	AB	1.5 I.E.	AB	1 mg				Ppt(1h)	94
		20 I.E.	AB	1 oder 1.5mg			D5W,NS	Ppt	55,96
Metaraminol-Bitartrat	MSD	100 µg	AB	750 µg		8%	D5W		94
	MSD	100 µg	AB	1 mg	6h		D5W		97
Phenobarbital-Natrium	AB	500 µg	AB	1 mg	24h			C	94
Prochlorperazinedisylat	SKF	10 µg	AB	1 mg	24h			C	94
Natriumbicarbonat	AB	3.75 mg	AB	1 mg	24h			C	94
Natriumiodid	AB	1 mg	AB	1 mg	24h			C	94
Sulfisoxazoldiolamin	RC	4 mg	AB	1 mg	24h		D,D-S,S	C	94
Tetracyclin-HCl		4 mg		5 mg	a		D5W		80
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	AB	5 µl	AB	5 mg	a		D5W		80
	AB	10 µl	AB	500 µg		10%	D5W		94
	AB	10 µl	AB	1 mg	6h		D5W		97

pH außerhalb der Stabilitätsbereichs für Erythromycinlactobionat

Tabelle 48. Physikalische und chemische Kompatibilität von Lincomycin-HCl mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon			Lincomycin-HCl					
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	t_{90}	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacinsulfat	BR	5 mg	UP	10 mg	24h	(s.Tab.3)	C	90
							I	105
Penicillin-G-Kalium oder Natrium								
Phenytoin-Natrium	PD						I	105
Sulfadiazin-Natrium	BP	4 mg		2.4 mg		D5W,NS	Krys	118

Tabelle 49. Physikalische und chemische Kompatibilität von Nitrofurantoin-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon		Nitrofurantoin-Natrium (Eaton)				
Generic	Hst	Konz/ml	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacinsulfat				(s.Tab. 3)		
Anileridin-HCl	MSD				I	105
Ascorbinsäure-Lösung	UP	500 µg	240 µg	D5W	I	6
Cephalothin-Natrium	LI	2 mg	360 µg	D5S	a	31
Cephapirin-Natrium				(s.Tab.42)		
Codeinphosphat					I	105
Insulin					I	105
Levarterenolbitartrat	WI				I	105
Levorphanolbitartrat	RC				I	105
Meperdin-HCl	WI				I	105
Metaraminolbitartrat	MSD	100 µg	360 µg	D5W	Ppt	31
Methadon-HCl					I	105
Morphinsulfat					I	105
Polymyxin-B-Sulfat	BW	200 µg	240 µg	D5W	I	6
Procain-HCl					I	105
Prochlorperazin-edisylat	SKF				I	105
Streptomycinsulfat					I	105
Tetracyclin-HCl	LE	0.5 oder 1.5mg	360 µg	D5W	Ppt(1h)	30,99
Vancomycin-HCl	LI				I	105
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	AB	5 µl	240 µg	D5W	I	6
	RC	2 µl	360 µg	D5S	a	31

a pH außerhalb des Stabilitätsbereichs für Cephalothin

Tabelle 50. Physiklische und chemische Kompatibilität von Novobiocin-Natrium mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Novobiocin-Natrium				
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	PhC	Lit
Ammoniumchlorid		UP			I	105
Dextrose 5%		UP	1 mg		I	10,105
Dextrose 10%		UP	1 mg		I	10
Dextrose 5% in NS		UP	1 mg		I	10
Fructose		UP			I	105
Invertzucker		UP			I	105
Protein-Hydrolysat		UP			I	105
Ringer-Lactat-Lösung		UP			I	105
Natriumchlorid 0.9%		UP	0.5 mg, 1 mg	24h	C	10,46,105
Natrium-lactat 1/6M		UP			I	105

Tabelle 51. Physikalische und chemische Kompatibilität von Novobiocin-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon		Novobiocin-Natrium				
Generic	Hst	Konz/ml	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Li
Amikacin-sulfat				(s.Tab. 3)		
Anilexidin-HCl	MSD				I	10
Calcium-Gluceptat					I	10
Calcium-Gluconat		1 mg	0.5 mg	NS	I	78,1
Chloramphenicol-Succinat	PS	0.5mg or 10mg	0.5mg or 10mg	NS	I	6,46
Codeinphosphat					I	10
Corticotropin		0.5 I.E.		NS	I	46,1
Dimenhydrinat	SE	50 µg	500 µg	NS	Ppt(sof)	
Epinephrin-HCl	PD				I	I
Erythromycin-Gluceptat	LI	250 µg	500 µg	NS	Ppt(4h)	
Heparin-Natrium		12 I.E.	500 µg	NS	Ppt(4h)	46
Hydrocortison-Natrium-Succinat	UP	100 µg	500 µg	NS	Ppt(4h)	
Insulin					I	I
Levarterebol-Bitartrat	WI				I	I
Levorphanol-Bitartrat	RC				I	I
Magnesium-Sulfat					I	I
Methadon-HCl					I	I
Morphin-Sulfat					I	I
Oxytetracyclin-HCl	PF	250 µg	500 µg	NS	Ppt(sof)	
Procain-HCl					I	I
Streptomycin-Sulfat					I	I
Tetracyclin-HCl	LE				I	I
	PF	500 µg	500 µg	NS	Ppt(sof)	
Vancomycin-HCl	LI	1 mg	500 µg	NS	I	46
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	LE		500 µg	NS	I	46

abelle 52. Physikalische und chemische Kompatibilität von Colistimethat-latrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon			Colistimethat-Natrium (Warner-Chilcott, 0.5 mg/ml)		
Generic	Hst	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacin-Sulfat			(s. Tab. 3)		
Cephalothin-Natrium	LI	10 mg	D5W	I	6
	LI	10 mg		Ppt(1h)	100
Chlortetracyclin-HCl	LE	4 mg	D5W	Ppt	6
Erythromycin-Lactobionat	AB	5 mg	D5W	I	6
	AB	1 mg		Ppt(1h)	94
Hydrocortison-Natrium-Succinat	UP	500 µg	D5W	I	6
Kanamycin-Sulfat	BR	4 mg	D5W	I	6

Tabelle 53. Physikalische und chemische Kompatibilität von Polymycin-B-Sulfat mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon	Polymycin-B-Sulfat						
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacin-Sulfat					(s. Tab. 3)		
Cephalothin-Natrium	LI	10 mg	BW	200 µg	D5W	I	6
	LI	10 mg	BW	200 µg		Ppt(1h)	100
Chloramphenicol-Natrium-Succinat	PD	10 mg	BW	200 µg	D5W	I	6
	PD	10 mg	BW	200 µg		Ppt(1h)	
Chlorothiazide-Natrium	BP	2 mg	BP	20 µg	D5W	FÄ	118
Chlortetracyclin-HCl	LE	4 mg	BW	200 µg	D5W	I	6
Heparin-Natrium	BP	20 I.E.	BP	20 µg	D5W	Ppt(sof)	118
	BP	20 I.E.	BP	20 µg	NS	Schl(3h)	118
Magnesium-Sulfat	LI	16 µEq	BW	200 µg	D5W	I	6
Nitrofurantoin-Natrium	EA	240 µg	BW	200 µg	D5W	I	6
Prednisolon-Natrium-Succinat	MSD	200 µg	BW	200 µg	D5W	I	6
Tetracyclin-HCl		4 mg		200 µg	D5W	a	

a pH außerhalb des Stabilitätsbereichs für Polymyxin-B-Sulfat

Tabelle 54. Physikalische und chemische Kompatibilität von Sulfadiazin-Natrium mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon			Sulfadiazin-Natrium				
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amiphenazol-HCl	BPC	600 µg	BP	4 mg	NS	Schl(3h)	118
Cephapirin-Natrium	BR	30 mg			(s. Tab. 42)		
Chloramphenicol-Natrium-Succinat	PD	1 mg	PD	2.5 mg		Ppt(1h)	98
	PD	500 µg		2.5 mg	D5W	C	46
Chlorpromazin-HCl	BP	200 µg	BP	4 mg	NS,D5W	Ppt(sof)	118
Codein-phosphat						I	105
Centamicinsulfat		320 µg	BP	4 mg		Krys	118
Hydralazin-HCl	BP	80 µg	BP	4 mg		FÄ(3h)	118
Insulin						I	105
Eisen-Dextran-Komplex		400 µg	BP	4 mg		Krys	90
Kanamycin-Sulfat	BP	4 mg	BP	4 mg		Ppt(sof)	118
Leritin-HCl						I	105
Levarterenol-Bitartrat						I	105
Levodromoran-Bitartrat						I	105
Lignocain-HCl	BP	2 mg	BP	4 mg	NS	Krys	118
Lincomycin-HCl		2.5 mg	BP	4 mg	NS,D5W	Krys	118
Meperidin-HCl	WI					I	105
Metaraminol-Biartrat	BP	250 µg			NS,D5W	Krys	118
Methadon-HCl						I	105
Methicillin-Natrium	BP	4 mg	BP	4 mg	D5W	Krys	118
Methyldopa-HCl		1 mg	BP	4 mg	NS,D5W	Krys	118
Oxytetracyclin-HCl	BP	1 mg	BP	4 mg	NS,D5W	Ppt(sof)	118
	PF	250 µg		2.5 mg	D5W	Ppt(sof)	46

Tabelle 54, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon	Sulfadiazin-Natrium						
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Procaine						I	105
Prochlorperazinmesylat-HCl	BP	100 µg	BP	4 mg	NS	Ppt(sof)	118
	BP	100 µg	BP	4 mg	D5W	haze(3h)	118
Streptomycinsulfat	BP	4 mg	BP	4 mg	NS	Krys	118
Tetracyclin-HCl	BP	1 mg	BP	4 mg	NS,D5W	Ppt(sof)	118
	PF	0.5 mg		2.5 mg	D5W	Ppt(sof)	46
	LE					I	105
Vancomycin-HCl						I	105

Inkompatibilität von Sulfadiazin-Natrium mit Fructose, Invertose, Ringer-Lactat-Lösung, Natriumlactat und Ammoniumchlorid wurde berichtet (105).

Tabelle 55. Physikalische und chemische Kompatibilität von Chlortetracyclin-HCl mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralene Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon		Chlortetracyclin-HCl (Lederle)				
Generic	Hst	Konz/ml	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacinsulfat				(s. tab. 3)		
Calcium-Chlorid					I	105
	UP	1 mg	4 mg	D5W	I	6
Cephalothin-Natrium	LI	10 mg	4 mg	D5W	I	6
Cephapirin-Natrium				(s. tab. 42)		
Colistimethat-Natrium	WC	500 µg	4 mg	D5W	Ppt	6
Penicillin-G-Kalium[a]		10.000 units	2 mg	D5W		54
Polymyxin-B-Sulfat	BW	200 µg	4 mg	D5W	I	6
Promazin-HCl	WY	1 mg	500 µg	D5W	I	30

a 78% Penicillin und 11% Chlortetracyclin-Inactivation innerhalb von 12h.

Tabelle 56. Physikalische und chemische Kompatibilität von Oxytetracyclin-HCl mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Ocytetracyclin-HCl						
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	C_{24}	PhC	Lit
Dextrose 5%		PF	250 µg			C	46
	AB	PF	500 µg	24h		C	59,89
		PF	500 µg	6h	75%		10
Dextrose 5% in NS		PF	250 µg			C	46
		PF	500 µg	12h		C	10
Dextrose 10%		PF	500 µg	24h			10,59
Dextrose 5% in Ringer-Lactat-Lösung	AB	PF	500 µg			a	99
	AB	PF	4 mg			I	6
Ionosol-DCM	AB	PF	500 µg			a	99
Normosol M-D5	AB	PF	500 µg	24h			99
Normosol R	AB	PF	500 µg			a	99
Protein-Hydrolysat 5%	AB	PF	500 µg			a	99
Protein-Hydrolysat 5% in Dextrose 5%	AB	PF	500 µg			a	99
Ringer-Lösung	AB	PF	500 µg	24h		C	59,99
Ringer-Lactat-Lösung	AB	PF	4 mg			I	6
	AB	PF	500 µg			a	99
Natriumchlorid 0.9%		PF	250 µg			C	46
	AB	PF	500 µg	24h		C	59,99
Natriumlactat 1/6M	AB	PF	500 µg			a	99

a Schleier- oder Präzipitatsbildung innerhalb von 6h

Tabelle 57. Physikalische und chemische Kompatibilität von Oxytetracyclin-HCl mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon		Oxytetracyclin-HCl (Pfizer)				
Generic	Hst	Konz/ml	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacinsulfat				(s. Tab. 3)		
Aminophyllin		250 µg	250 µg	D5W	C	46
	SE	1 mg	4 mg	D5W	I	6,10
Calziumchlorid	UP	1 mg	4 mg		C	99
	UP	1 mg	4 mg	D5W	I	6
Calziumgluconat	UP	1 mg	0.25 oder 4 mg	D5W	C	46,99
	UP	1 mg	4 mg	D5W	I	6
Carbenicillin-Dinatrium		4 mg	1 mg	NS	Schl(3h)	118
Cephalothin-Natrium	LI	10 mg	4 mg	D5W	I	6,99
	LI	2 mg	2 mg	D5W	Ppt	31
Cephaoirin-Natrium				(s. Tab. 42)		
Chloramphenicol-Natriumsuccinat	PD	500 µg	250 µg	D5W	C	46
	PD	10 mg	4 mg	D5W	I	6
Erythromycin-Gluceptat	LI	250 µg	250 µg	D5W	Ppt(sof)	46
Heparin-Natrium	SE,AB	12 oder 20I.E.	0.25 - 4 mg	D5W	C	46,96
	OR	20 I.E.	1 mg	D5W	Trüb(4h)	55
Hydrocortison-Natriumsuccinat	UP	100 µg	250 µg	D5W	C	46
	UP	500 µg	4 mg	D5W	I	6
Eisen-Dextran-Komplex		400 µg	1 mg	NS	Schl(3h)	118
Methicillin-Natrium	SQ	20 mg	4 mg	D5W	I	6
Methohexital-Natrium	BP	4 mg	1 mg	D5W,NS	Schl(3h)	118
	BP	2 mg	1 mg	D5W,NS	Ppt(sof)	118
Novobiocin-Natrium	UP	500 µg	250 µg	NS	Ppt(sof)	46
Oxacillin-Natrium	BR	2.5 mg	4 mg	D5W	I	6

Tabelle 57, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon		Oxytetracyclin-HCl (Pfizer)				
Generic	Hst	Konz/ml	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Penicillin-G-Kalium		1000 I.E.	250 µg	D5W	Ppt(sof)	46
	SQ	20000 I.E.	4 mg	D5W	I	6
	LI	20000 I.E.	500 µg	D5W	Ppt	31
Penicillin-G-Natrium	UP	20000 I.E.	4 mg	D5W	I	6
Penobarbital-Natrium	AB				I	105
Phenobarbital-Natrium	WI	200 µg	4 mg	D5W	I	6
Kaliumchlorid		20 oder 40µEq	1 oder 4 mg	D5W	C[a]	6,27
Sodiumbicarbonat	AB	80 µEq	4 mg	D5W	I	6
		2-5 mg	250 µg	D5W	Ppt(sof)	46
Sulfadiazin-Natrium	BP	4 mg	1 mg	D5W,NS	Ppt(sof)	118
Vitamin-B-Komplex mit Vitamin C	RC	2 µl	0.5 mg	D5W	b	31
	TR		0.5 oder 1 mg	D5W,NS	a	27
	AB	10 µl	4 mg		C	99

a Nach 24h unveränderte antimikrobielle Aktivität

b pH außerhalb des Stabilitätsbereichs von Vitamin-B-Komplex

Tabelle 58. Physikalische und chemische Kompatibilität von Tetracyclin-HCl mit parenteralen Infusionslösungen.

Infusionslösung	Tetracyclin-HCl					
	Hst	Hst	Konz/ml	t_{90}	PhC	Lit
Dextrose 5%		PF	500 µg		C	46
	AB	LE	500 µg	24h[a]		93
	AB	LE	500 µg	24h	C	59,99
Dextrose 5% in Ringer-Lactat-Lösung	AB	LE	500 µg	24h		99
Dextrose 5% in NS	AB	LE	500 µg	24h[a]		93
Normosol M-D5	AB	LE	500 µg	24h		99
Normosol R	AB					
Ringer-Lösung	AB	LE	500 µg	24h	C	59,99
Natriumchlorid 0.9%		PF	500 µg		C	46
	AB	LE	500 µg	24h	C	59,93,99

a C_{24} = 89%

Tabelle 59. Physikalische und chemische Kompatibilität von Tetracyclin-HCl mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon			Tetracyclin-HCl				
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacinsulfat					(s. Tab. 3)		
Aminophyllin	SE	1 mg	LE	0.5 oder 1 mg	D5W,NS	a	31
Amobarbital-Natrium			LE			I	105
	LI	1 mg	RR	1.5 mg		I	6,99
Calziumchlorid	UP	1 mg	RR	1.5 mg	D5W	I	6
	UP	1 mg	LE	1.5 mg		C	99
Calziumgluconat	UP	1 mg	RR	1.5 mg	D5W	I	6
		1 mg	PF	0.5 mg	D5W	C	46
	UP	1 mg	LE	1.5 mg		C	99
Carbenicillin-Dinatrium		4 mg	BP	1 mg	NS	Schl(3h)	118
Cephalothin-Natrium	LI	1 mg	LE	0.5 mg	D5W[a]	Trüb	31
	LI	10 mg		1.5 mg		I	6,99,100
	LI	2 mg	LE	0.5 mg	D5W	a	31
Cephapirin-Natrium					(s. Tab. 42)		
Chloramphenicol-Natriumsuccinat	PD	10 mg	RR	1,5 mg	D5W	I	6,98,99
	PD	1 mg	LE	0.5 mg		C	98,99
Chlorothiazid-Natrium	MSD		LE			I	98
Dimenhydrinat	SE	50 µg	PF	0.5 mg	D5W	Ppt(sof)	46
Dopamin-HCl[b]	AS	0-8 mg	LE	1 mg	D5W	C	42
Erythromycingluceptat	LI	250 µg	PF	0.5 mg	D5W	Ppt(sof)	42
Erythromycinlactobionat		5 mg		4 mg	D5W	a	80
Heparin-Natrium[b]		32 I.E.		0.4 mg	NS	C	50
	AB	20 I.E.	LE	0.5 mg		C	96,99
		12 I.E.	PF	0.5 mg	D5W	C	46
	LE	2 I.E.	LE	0.5 mg	D5W	a	31
	OR	20 I.E.	LE	1 mg	D5W,NS	Ppt	55

Tabelle 59, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon			Tetracyclin-HCl				
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Heparin-Natrium[b]	UP	4 I.E.	RR	1.5 mg		I	6
Hydrocortison-Natriumsuccinat	UP	0.1 mg	LE	0.5 mg	D5W[a]	Ppt(3h)	31
	UP	0.5 mg	RR	1.5 mg	D5W	I	6,99
Methicillin-Natrium	SQ	20 mg	RR	1.5 mg	D5W	I	6
Methohexital-Natrium	BP	2 mg	BP	1 mg	D5W,NS	Ppt(sof)	118
Methyldopat-HCl		1 mg	BP	1 mg	D5W	Krys	118
	MSD	1 mg	LE	0.5 mg	D,D-S,S	C	102
Nitrofurantoin-Natrium	EA	360 µg	LE	0.5 oder 1.5 mg	D5W	I	30,99
Novobiocin-Natrium	UP		LE			I	105
	UP	0.5 mg	PF	0.5 mg	NS	Ppt(sof)	46
Ocacillin-Natrium	BR	2.5 mg	RR	1.5 mg	D5W	I	6
Penicillin-G		20000 I.E.		4 mg	D5W	a	80
	LI	20000 I.E.	LE	0.5 mg	D5W	a	31
		10000 I.E.		1 oder 2 mg	D5W	b	54
		1000 I.E.	PF	0.5 mg	D5W	Ppt(sof)	46
Pentobarbital-Natrium	AB	1 mg	RR	1.5 mg	D5W	I	6
	AB	0.5 mg	LE	0.5 mg	D,D-S,S	C	99
Phenobarbital-Natrium	WI	0.2 mg	RR	1.5 mg	D5W	I	6
	AB	0.1 mg	LE	0.5 mg	D,D-S,S	C	99
Polymyxin-B-Sulfat		0.2 mg		4 mg	D5W	a	80
Secobarbital-Natrium	LI		LE			I	105
Sodiumbicarbonat	AB	80µEq		0.5 oder 1.5 mg	D5W	I	6,99
Sulfadiazin-Natrium					(s. Tab. 54)	I	
Sulfisoxazol-Diolamin	RC	1 oder 5 mg		0.5 oder 1.5 mg	D5W	I	6,46
	RC	4 mg	LE	0.5 mg	D,D-S,S	C	99

Tabelle 59, Fortsetzung

Zusätzliches Pharmakon			Tetracyclin-HCl				
Generic	Hst	Konz/ml	Hst	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Thiopental-Natrium	AB	2.5 mg	LE	0.5 mg	D5W	I	30,96
Warfarin-Natrium	EN	75 µg	RR	1.5 mg	D5W	I	6
	AB	100 µg	LE	0.5 mg	D5W	I	30

a pH außerhalb des Stabilitätsbereichs für das zusätzliche Pharmakon

b 69%-97% Penicillin-Inaktivierung innerhalb von 4-12h

Tabelle 60. Physikalische und chemische Kompatibilität von Vancomycin-HCl mit zusätzlichen Pharmaka in parenteralen Infusionslösungen.

Zusätzliches Pharmakon		Vancomycin-HCl (Lilly)				
Generic	Hst	Konz/ml	Konz/ml	Untersuchte Lösungen	PhC	Lit
Amikacinsulfat				(s. Tab. 3)	C	
Aminophyllin	SE	1 mg	5 mg	D5W	I	6
Amobarbital-Natrium					I	105
	LI	1 mg	5 mg	D5W	I	6
Chloramphenicol-Natriumsuccinat	PD	10 mg	5 mg	D5W	I	6
Chlorothiazid-Natrium	MSD				I	105
Heparin-Natrium		12 I.E.	1 mg	D5W	Ppt(sof)	46
Methicillin-Natrium	BR	1 mg	1 mg	D5W	Ppt(4h)	46
Nitrofurantoin-Natrium	EA				I	105
Novobiocin-Natrium	UP				I	105
	UP	500 µg	1 mg	NS	Ppt(sof)	46
Pentobarbital-Natrium					I	105
Phenobarbital-Natrium	WI				I	105
Secobarbital-Natrium	LI				I	105
Natriumbicarbonat					I	105
Sulfadiazin-Natrium					I	105
Sulfisoxazol	RC	1 mg	1 mg	D5W	Ppt(sof)	46
Warfarin-Natrium	EN	75 µg	5 mg	D5W	I	6

F. ZUSAMMENFASSUNG

Im Unterschied zur Interaktion von Arzneimitteln, die bereits innerhalb des menschlichen Organismus, also nach der Applikation dieser Arzneimittel, stattfindet, treten die in der vorliegenden Arbeit besprochenen "direkten" Interaktionen intravenös verabreichter Antibiotika noch vor ihrer Applikation aufgrund ihres direkten Kontakts in der Infusions - lösung auf.

Neben sichtbaren Veränderungen in der Infusionslösung wie Eintrübung, Farbänderung oder Präzipitatbildung (sogenannten physikalischen Interaktionen) können dabei auch Reaktionen ohne makroskopisch sichtbares Resultat auftreten und beispielsweise eine Verminderung der antimikrobiellen Aktivität eines Antibiotikums bewirken.

Als am Zustandekommen einer solchen Inkompatibili - tätsreaktion beteiligte Faktoren wurden unter anderem nachgewiesen: Der pH der Infusionslösung; die Säure-Basen - Eigenschaften des Antibiotikums und des zugesetzten Arzneimittels; die jeweilige Konzentration; strukturelle Besonderheiten im molekularen Aufbau eines Antibiotikums, aus denen beispielsweise eine verstärkte Empfindlichkeit gegenüber hydrolytischer Spaltung oder etwa eine Neigung zur Komplexbildung mit polyvalenten Metallionen resultieren kann.

Über die Kompatibilitätseigenschaften einer Reihe von Antibiotika liegen experimentelle Untersuchungen vor, wobei die zwischen Aminoglykosiden und Beta-laktam-Antibiotika auftretenden Interaktionen einen Schwerpunkt der wissenschaftlichen Veröffentlichungen bilden. Eine Übersicht der experimentell ermittelten Kompatibilitätseigenschaften von Antibiotika soll im Tabellenteil der vorliegenden Arbeit gegeben werden.

Wegen der zahlreichen und nur schwer überblickbaren Möglichkeiten von Inkompatibilitäten in parenteralen

Lösungen wird vielfach empfohlen, daß deren Herstellung ausschließlich von auf diese Problematik spezialisierten Pharmazeuten vorgenommen werden sollte. Eine Möglichkeit, dieser Forderung zu entsprechen, besteht in der Einrichtung einer Zentralstelle zur Zubereitung parenteraler Infusionslösungen ("centralized admixture service") für eine oder mehrere Kliniken. Seit im Jahre 1965 eine solche Einrichtung erstmals beschrieben wurde (52), wurde in einer Reihe von Kliniken in Großbritannien und in den USA ein centralized admixture service aufgebaut.

Soweit man sich nicht auf eine solche Zentralstelle zur Zubereitung von Infusionslösungen stützen kann, muß - wenn die Notwendigkeit zur gleichzeitigen Infusion von Pharmaka mit unbekannten Kompatibilitätseigenschaften besteht - auf eine Methode ausgewichen werden, die einen unmittelbaren Kontakt der beiden Pharmaka weitgehend oder vollständig vermeidet.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adam,D. und Haneder, J.: Studies on the inactivation of amino glycoside antibiotics by acylureido-penicillins and piperacillin, Infection, 9, 182-185, 1981

2. Allen, L.V., jr. und Sommers, E.B.: Stability of some semisynthetic penicillins at various adjusted pH values, Bull. Parenter. Drug Assoc., 25, 210-221, 1971

3. Allen, L.V. und Stiles, M.L.: Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets, Part 2, Am. J. Hosp. Pharm., 34, 939-943, 1977

4. Allen, L.V., jr. und Stiles, M.L.: Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets, Part 2, Am. J. Hosp. Pharm., 38, 380-381, 1981

5. Andriole, V.T.: Antibiotic Synergy in experimental infection with Pseudomonas. II. The effect of carbenicillin, cephalothi or cephalone combined with tobramycin or gentamicin, J. Infect. Dis., 129, 124-133, 1974

6. Anon.: Intravenous additive incompatibilit Pharmacy Department, National Insti tutes of Health, Jan. 1970

7. Arnold, T.R.: Compatibility of primary-piggyback solution combinations, Am. J. Hosp. Pharm., 35, 249-250, 1978

8. Ashwin, J. und Lynn, B.: Ampicillin stability in saline or dextrose infusions, Pharm. J., 487-489, 1975

9. Athanikar, N., Boyer, B., Deamer, R., Harbison, H., Henry, R.S., Jurgens, R., jr., Mett, C., Sturgeon, R., Van Leuven, M. und Welco, A.: Visual compatibility of 30 additive with a parenteral nutrient solution Am. J. Hosp. Pharm., 36, 511-513, 1979

10. Bair, J.N. und Carew, D.P.: Therapeutic availability of antibiotics in parenteral solutions, Bull. Parenter. Drug. Assoc., 19, 153-163, 1965

11. Bergmann, H.D.: Incompatibilities in large volume parenterals, Drug. Intell. Clin. Pharm., 11, 345-359, 1977

12. Bergstrom, R.E., Fites, A.L. und Lamb, J.W.: Stability of parenteral solutions of tombramycin sulfate, Am. J. Hosp. Pharm., 32, 887-8, 1975

13. Blair, D.C., Duggan, D.O. und Schroeder, E.T.: Inactivation of amikacin and gentamicin by carbenicillin in patients with end-stage renal failure, Antimicrob. Agents Chemother., 22, 376-379, 1982

14. Bodey, G.P., Feld, R. und Burgess, M.A.: ß-lactam antibiotics alone or in combination with gentamicin for therapy of gram-negative bacillary infections in neutropenic patients, Am. J. Med. Sci., 271, 179-186, 1976

15. Bogash, R.C.: Compatibilities and incompatibilities of some parenteral medication, Bull. Am. Soc. Hosp. Pharm., 12, 445-448, 1955

16. Bornstein, M., Thomas, D.L., Coleman, D.L. und Boylan, J.C.: Stability of parenteral solutions of cefazolin sodium, Am. J. Hosp. Pharm., 31, 296-8, 1974

17. Brown, T.R. und Morthern, R.E.: Reference aids for developing policies and procedures for intravenous admixture services, Am. J. Hosp. Pharm., 36, 517-520, 1979

18. Brumfitt, W., Percival, A. und Leigh, D.A.: Clinical and laboratory studies with carbenicillin, Lancet, 1, 1289-1293, 1967

19. Bundgaard, H. und Ilver, K.: Kinetics of degradation of clocacillin sodium in aqueous solution, Dansk Tidsskr. Farm., 44, 365-380, 1970

20. Bundgaard, H.: Polymerization of penicillins, linetics and mechanism of di- and polymerization of ampicillin in aqueous solution, Acta Pharm. Suec., 13, 9, 1976

21. Chatterji, D., Hiranaka, P.K. und Gallelli, J.F.: Stability of sodium oxacillin in intravenous solutions, Am. J. Hosp. Pharm., 32, 1130-1132, 1975

22. Chaudry, I.A., Bruey, K.P., Hurlburt, L.E. und Oden, E.M.: Compatibility of netilmicin sulfate injection with commonly used injection and additives, Am. J. Hosp. Pharm., 38, 1737-1742, 1981

23. Chisholm, R.C., Leitner, F. und Misiek, M.: Laboratory studies with a new cephalosporanic acid derivative, Antimicrob Agents Chemother., 7, 244-246, 1969

24. Comber, K.R., Basker, J.M., Osborne, C.D. und Sutherland, R.: Synergy between ticarcillin and tobramycin against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae in vitro and in vivo, Antimicrob. Agents Chemother., 11, 956-64, 1977

25. Connors, K.A., Amidon, G.L.und Kennon, L.: Chemical stability of pharmaceuticals A handbook for pharmacists, New York, 1979

26. Cressman, W.A., Suchita, E.T., Doluisio, J.T. und Niebergall, P.J.: Complexation of penicillins and penicilloic acids by cupric ion, J. Pharm. Pharmac., 18, 801-808, 1966

27. Dancey, J.W. und Carew, D.P.: The availability of antibiotics in combination with other additives in intravenous solutions, Am. J. Hosp. Pharm, 23, 543-551, 1966

28. Davies, M., Morgan, J.R. und Anand, C.: Interactions of carbenicillin and ticarcillin with gentamicin, Antimicr Agents Chemother., 7, 431-434, 1977

29. Dinel, B.A., Ayotte, D.L., Behme, R.J., Black, B.L. und Whitby, J.L.: Comparative stability of antibiotic admixtures in Minibags and Minibottle Drug Intell. Clin. Pharm., 11, 226-23 1977

30. Dunworth, R.D. und Kenna, F.R.: Preliminary report, incompatibility o combinations of medications in intravenous solutions, Am. J. Hosp. Pharm. 22, 190-191, 1965

31. Edward (sister), M.: pH-an important factor in the compati bility of additives in intravenous therapy, Am. J. Hosp. Pharm., 24, 440 449, 1967

32. Edwards, D.J. und Schentag, J.J.: In vitro interactions between beta-lactam antibiotics and tobramycin, Clin. Chem., 27, 341, 1981

33. Ervin, R.F., Bullock, W.E., jr.und Nutall, C.E.: Inactivation of gentamicin by penicillin in patients with renal failure, Antimicrob. Agents Chemother., 9, 1004-1011, 1976

34. European Organization for Research on Treatment of Cancer, The EURTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer, J. Infect. Dis., 137, 14-29, 1978

35. Farchione, L.A.: Inactivation of aminoglycosides by penicillins, J. Antimicrob. Chemother., 8, Suppl A, 27-36, 1981

36. Feigin, R.D., Moss, K.S. und Shackelford, P.G.: Antibiotic stability in solutions used for intravenous nutrition and fluid therapy, Pediatrics, 51, 1016-1026, 1973

37. Finholt, P., Jürgensen, G.und Kristiansen, H.: Catalytic effect of buffers on degradation of penicillin G in aqueous solution, J. Pharm. Sci., 54, 387-393, 1965

38. Flournoy, D.J.: Inactivation of Netilmicin by carbenicillin, Infection, 6, 241, 1978

39. Frable, R.A., Klinik, P.R., Engel, G.L. und Mundell, E.E.: Stability of cefamandole nafate injection with parenteral solutions and additives, Am. J. Hosp. Pharm., 39, 622-627, 1982

40. Fukuchi, H., Yoshida, M., Kumagai, M. und Kitaura, T.: A study on intravenous admixtures, stability of cephalothin sodium in large volume parenteral solutions, Hirosh. J. Med. Sci., 27, 9-14, 1978

41. Gallelli, J.P.: Stability studies of drugs used in intravenous solutions, Part one, Am. J. Hosp. Pharm., 24, 425-433, 1967

42. Gardella, L.A., Kesler, H., Carter, J.E. und Zaroslinski, J.F.: Intropin (dopamine hydrochloride) intravenous admixture compatibility, part 2: Stability with some commonly used antibiotics in 5% dextrose injevtion, Am. J. Hosp. Pharm., 33, 537-540, 1976

43. Gardella, L.A., Kesler, H., Amann, A. und Carter, J.E.: Intropin (dopamine hydrochloride) intr venous admixture compatibility, part 3 Stability with miscellaneous additives Am. J. Hosp. Pharm., 35, 581-584, 1978

44. Gill, A.W., Severson, R.W. und Ho, N.F.H.: Prediction of pharmaceutical stability of parenteral solutions, Drug Intell. Clin. Pharm., 4, 243-250, 1970

45. Gordon, R.C., Barrett, F.F.und Clark, D.J.: Laboratory and pharmacologic studies o cephapirin sodium in children, Curr. Ther. Res., 13, 398-406, 1971

46. Grant, H.R.: Compatibilities of intravenous admixtures, Hosp. Pharmacist, 15, 67-70, 1962

47. Henderson, J.L., Polk, R.E. und Kline, B.J.: In vitro inactivation of gentamicin, tobramycin and netilmicin by carbenici lin, azlocillin or mezlocillin, Am. J. Hosp. Pharm., 38, 1167-1170, 1981

48. Henry, R.H. und Harrison, W. L.: Problems in the Use of Volume control sets for intravenous fluids, Am. J. Hosp. Pharm., 29, 485, 1972

49. Ho, N.F.H. und Goeman, J.A.: Prediction of pharmaceutical stability of parenteral solutions, Drug Intell. Clin. Pharm., 4, 69-72, 1970

50. Hodby, E.D., Hirsch, J. und Adeniyi-Jones, C.: The influence of drugs upon the anticoagulant activity of heparin, Can Med. Assoc. J., 106, 562-564, 1972

51. Holt, H.A., Broughall, J.M., Mc Carthy, M. und Reeves, D.S.: Interactions between aminglycoside ant biotics and carbenicillin or ticarcill Infections, 4, 107-109, 1976

52. Holysko (sister), M. und Ravin, R.L.: A pharmaca centralized intravenous additive service, Am. J. Hosp. Pharm., 22, 266-271, 1965

53. Hou, J.P. und Poole, J.W.: Kinetics and mechanism of degradation ampicillin in solution, J. Pharm. Sci. 58, 447-454, 1969

54. Im, S. und Latiolais, C.J.: Physico-chemical incompatibilities of parenteral admixtures, Am. J. Hosp. Pharm., 35, 1213-1222, 1978

55. Jacobs, J., Kletter, D. und Superstine, E.: intravenous infusions of heparin and penicillins, J. Clin. Pathol., 26, 742-746, 1973

56. Jacobs, J., Nathan, I., Superstine, E. und Sacks, T.: Ampicillin and carbenicillin stability in commonly used infusion solutions, Drug Intell. Clin. Pharm., 4, 204-208, 1970

57. Kaplan, M.A., Coppola, W.P. und Nunning, B.C.: Pharmaceutical properties and stability of amikacin, part i, Curr. Ther. Res., 20, 352-358, 1976

58. King, J.C.: Guide to Parenteral Admixtures, Cutter Laboratories, Inc., St. Louis, Mo, 1978

59. Kirkland, W.D., Jones, R.W. und Ellis, J.R.: Compatibility studies of parenteral admixtures, Am. J. Hosp. Pharm., 18, 694-699, 1961

60. Klastersky, L., Cappel, R. und Daneau, D.: Clinical significance of in vitro synergism between antibiotics in gram-negative infections, Antimicrob. Agents Chemother., 2, 470-475, 1972

61. Kowaluk, E.A., Roberts, M.S. und Polack, A.E.: Interactions between drugs and intravenous delivery systems, Am. J. Hosp. Pharm., 39, 460-467, 1982

62. Kramer, W.R., Inglott, A. und Cluxton, R.: Some physical and chemical incompatibilities of drugs for i.v. administration, Drug Intell. Clin. Pharm., 5, 211-228, 1971

63. Kuchinskas, E.J. und Levy, G.N.: Comparative stabilities of ampicillin and hetacillin in aqueous solution, J. Pharm. Sci., 61, 727, 1972

64. Landersjö, L., Källstrand, G. und Lundgren, P.: Studies on the stability and compatibility of drugs in infusion fluids III. Factors affecting the stability of cloxacillin, Acta Pharm. Suec., 11, 563-580, 1974

65. Landersjö, L., Stjernström, G. und Lundgren, P.: Studies on the stability and compatibility of drugs in infusion fluids, IV. Factors affecting the stability of benzylpenicillin in carbohydrate solutions, Acta Pharm. Suec., 14, 293-308, 1977

66. Lausier, M.: Computerized hospital information system for an intravenous admixture service, Am. J. Hosp. Pharm., 34, 976-978, 1977

67. Lindsay, R.E. und Hem, S.L.: Dosage forms for potassium penicillin intravenous infusion solutions, Drug Devel. Commun., 1, 211-222, 1974-1975

68. Lindsay, R.E. und Hem, S.L.: Effect of ionic strength on chemical stability of potassium penicillin G, J. Pharm. Sci., 61, 202-206, 1972

69. Lundgren, P. und Landersjö, L.: Studies on the stability and compatibility of drugs in infusion fluids, I. pH and buffer capacity of infusion fluids, Acta Pharm. Suec. 7, 407-422, 1970

70. Lundgren, P. und Landersjö, L.: Studies on the stability and compatibility of drugs in infusion fluids, II. Factors affecting the stability of benzylpenicillin, Acta Pharm. Suec., 7, 509-526, 1970

71. Lynn, B.: Pharmaceutics of the semi-synthetic penicillins, Chem. Drug, 187, 134-136 1967

72. Lynn, B.: Pharmaceutical aspects of semi-synthetic penicillins, J. Hosp. Pharm 28, 71-86, 1970

73. Lynn, B.: Recent works on parenteral penicillin J. Hosp. Pharm., 29, 183-194, 1971

74. Lynn, B.: Stability of methicillin in dextrose solutions at alkaline pH, J. Hosp. Pharm., 30, 81-83, 1972

75. Lynn, B.: Intralipid Compatibility Study, Drug Intell. Clin. Pharm., 8, 75, 197

76. Lynn, B.: Antibiotic incompatibilities and interactions, in: J. Klastersky, Clin use of combinations of antibiotics, London, 1975

77. Mann, J.M., Colemann, D.L. und Boyland, J.C.: Stability of parenteral solutions of sodium cephalothin, cephaloridine, potassium penicillin G (buffered), and vancomycin HCl, Am. J. Hosp. Pharm., 28, 760-76, 1971

78. Mc Laughlin, J.E. und Reeves, D.S.: Clinical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin, Lancet, 1, 261-264, 1971

79. Mc Rae, M.P. und King, J.C.: Compatibility of antineoplastic, antibiotic and corticosteroid drugs in intravenous admixtures, Am. J. Hosp. Pharm., 33, 1010-1013, 1976

80. Meisler, J.M. und Skolaut, M.W.: Extemperaneous sterile compounding of intravenous additives, Am. J. Hosp. Pharm., 23, 557-563, 1966

81. Misgen, R.: Compatibilities and incompatibilities of some intravenous solution admixtures, Am. J. Hosp. Pharm., 22, 92-94, 1965

82. Murillo, J., Standiford, H.C. und Schimpff, S.C.: Gentamicin and ticarcillin serum levels, J.A.M.A., 241, 2401-3, 1979

83. Neu, H.C. und Fu, K.P.: Synergy of azlocillin and mezlocillin combined with aminoglycoside antibiotics and cephalosporins, Antimicrob. Agents Chemother., 13, 813-819, 1978

84. Newton, D.W.: Physico-chemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures, Am. J. Hosp. Pharm., 35, 1213-1222, 1978

85. Newton, D.W. und Kluza, R.B.: pKa of medicinal compounds in pharmacy practice, Drug Intell. Clin. Pharm., 12, 546-554, 1978

86. Niebergall, P.J., Hussar, D.A., Cressman, W.A., Suchita, E.T. und Doluisio, J.T.: Metal binding tendencies of various antibiotics, J. Pharm. Pharmacol., 18, 729-738, 1966

87. Nilsson, L., Maller, R. und Anséhn, S.: Inhibition of aminoglycoside activity by Heparin, Antimicrob. Agents Chemother., 20, 155-158, 1981

88. Noone, P. und Pattison, J.R.: Therapeutic implications of interacti of gentamicin and carbenicillin, Lancet, 2, 575-578, 1971

89. Nunning, B.C. und Granatek, A.P.: Physical compatibility and chemical stability of amikacin sulfate in large-volume parenteral solutions, part ii, Curr. Ther. Res., 20, 359-36 1976

90. Nunning, B.C., Granatek, A.P. und Ricci, R.A.: Physical compatibility and chemical stability of amikacin sulfate in combination with antibiotics in large volume parenteral solutions - part ii Curr. Ther. Res., 20, 369-416, 1976

91. Nunning, B.C.und Granatek, A.P.: Physical compatibility and chemical stability of amikacin sulfate in combination with non-antibiotic drugs in large-volume parenteral solutions, part iv, Curr. Ther. Res., 20, 417-49 1976

92. O'Bey, K.A., Jim, L.K., Gee, J.P. und Johnson, R.M.: Temperature dependence of the stabili of tobramycin mixed with penicillins in human serum, Am. J. Hosp. Pharm., 39, 1005-1008, 1982

93. Parker, E.A.: Solution additive chemical incompatibility study, Am. J. Hosp. Pharm., 24 434-439, 1967

94. Parker, E.A.: Compatibility digest, Am. J. Hosp. Pharm., 26, 412-413, 1969

95. Parker, E.A.: Compatibility digest, Am. J. Hosp. Pharm., 26, 543-544, 1969

96. Parker, E.A.: Compatibility digest, Am. J. Hosp. Pharm., 26, 653-655, 1969

97. Parker, E.A.: Parenteral incompatibilities, Hosp. Pharm., 4, 14-22, 1969

98. Parker, E.A.: Compatibility digest, Am. J. Hosp. Pharm, 27, 67-69, 1970

99. Parker, E.A.: Compatibility digest, Am. J. Hosp. Pharm., 27, 327-329, 1970

100. Parker, E.A.: Compatibility digest, Am. J. Hosp. Pharm., 27, 492-493, 1970

101. Parker, E.A.: Compatibility digest, Am.J. Hosp. Pharm., 27, 672-673, 1970

102. Parker, E.A.: Compatibility digest, Am. J. Hosp. Pharm., 31, 1076, 1974

103. Parker, E.A.: Compatibility digest, Am. J. Hosp. Pharm., 32, 214, 1975

104. Parker, E.A. und Levin, H.J.: Compatibility digest, Am. J. Hosp. Pharm., 32, 943-944, 1975

105. Patel, J.A. und Phillips, G.L.: A guide to physical compatibility of intravenous drugs admixtures, Am. J. Hosp. Pharm., 23, 409-411, 1966

106. Pfeifer, H.J. und Webb, J.W.: Compatibility of penicillin and ascorbic acid injection, Am. J. Hosp. Pharm., 33, 448-450, 1976

107. Pickering, L.K. und Gearhart, P.: Effect of time and concentration upon interaction between gentamicin, tobramicin, netilmicin or amikacin and carbenicillin or ticarcillin, Antimicrob. Agents Chemother., 15, 592-596, 1979

108. Pickering, L.K. und Rutherford, L.: Effect of concentration and time upon inactivation of tobramycin, gentamycin, netilmicin and amikacin by azlocillin, carbenicillin, mecillinam, mezlocillin and piperacillin, J. Pharm. Exp. Ther., 217, 345-349, 1981

109. Pieper, J.A., Vidal, R.A. und Schentag, J.J.: Animal model distinguishing in vitro from in vivo carbenicillin-aminoglycoside interactions, Antimicrob. Agents Chemother., 18, 604-609, 1980

110. Prasad, V.K., Granatek, A.P. und Mihotic, M.M.: Physical compatibility and chemic stability of cephapirin sodium in combination with antibiotics and large-volume parenteral solutions part I, Curr. Ther. Res., 16, 505-539, 1974

111. Prasad, V.K., Granatek, A.P. und Mihotic, M.M.: Physical compatibility and chemic stability of cephapirin sodium in combination with non-antibiotic drugs in large-volume parenteral solutions, part ii, Curr. Ther. R 16, 540-572, 1974

112. Raffanti, E.F. und King, J.C.: Effect of pH on the stability of sodium ampicillin solutions in th frozen and liquid states, Am. J. Hosp. Pharm., 28, 754-759, 1971

113. Ravin, R.L.: Steps in starting an i.v. additiv program, part i: The reasons to begin, Drug Intell. Clin. Pharm., 4, 13-16, 1970

114. Reed, M.D., Perry, E.B., Fennell, S.J., Brissie, E.O., Jr., und Ball, W.D.: Antibiotic compatibility and stab lity in a parenteral nutrition solution, Chemotherapy, 25, 336-3 1979

115. Regamey, C., Schaberg, D. und Kirby, W.M.M.: Inhibitory effect of heparin on gentamicin concentrations in bloo Antimicrob. Agents Chemother., 1, 329-332, 1972

116. Riff, J.L. und Jackson, G.G.: Laboratory and clinical condition for gentamicin inactivation by carbenicillin, Arch. Intern. Med. 130, 887-891, 1972

117. Riffkin, C.: Incompatibilities of manufactured parenteral products, Am. J. Hosp. Pharm., 20, 19-22, 1963

118. Riley, B.B.: Incompatibilities in intravenous solutions, J. Hosp. Pharm., 28, 228-240, 1970

119. Savello, D.R. und Shangraw, R.F.: Stability of sodium ampicillin solutions in the frozen and liqui states, Am. J. Hosp. Pharm., 28, 754-759, 1971

120. Schuetz, D.H.und Kind, J.C.: Compatibility and stability of electrolytes, vitamins and antibiotics in combination with 8% amino acids solution, Am. J. Hosp. Pharm., 35, 33-44, 1978

121. Schwartz, M.A. und Hayton, W.L.: Relative stability of hetacillin and ampicillin in solutions, J. Pharm. Sci., 61, 906-909, 1972

122. Simberkoff, M.S., Thomas, L., Mc Gregor, D., Shenkein, I. und Levine, B.B.: Inactivation of penicillins by carbohydrate solutions at alkaline pH, New Engl. J. Med., 283, 116-119, 1970

123. Smith, C.B., Dans, P.E., Wilfert, J.N. und Finland, M.: Use of gentamicin in combination with other antibiotics, J. Infect. Dis., 119, 370-377, 1969

124. Sonne, M. und Jawetz, E.: Combined action of carbenicillin and gentamicin on Pseudomonas aeruginosa in vitro, Appl. Microbiol., 17, 893-896, 1969

125. Stjernström, G., Olson, O.T., Nyqvist, H. und Lundgren, P.: Studies on the stability and compatibility of drugs in infusion fluids. VI. Factors affecting the stability of ampicillin, Acta Pharm. Suec., 15, 33, 1978

126. Stratton, M. und Sandman, B.J.: Stability studies of ampicipplin sodium in intravenous fluids using optical activity, Bull. Parenter. Drug Assoc., 29, 286-295, 1975

127. Tallett, E.R.: Centralized intravenous admixture program for nine British hospitals, Am. J. Hosp. Pharm., 35, 163-165, 1978

128. Talley, C.R.: NCCLVP Meeting debates inline i.v. filters and i.v. admixture programs, Am. I. Hosp. Pharm., 35, 1556-1558, 1978

129. Teil, S.M., Arwood, L.L. und Visconti, J.A.: Stability of gentamicin and cefamandole in serum, Am. J. Hosp. Pharm., 39, 485-486, 1982

130. Trissel, L.A.: Handbook on Injectable Drugs, American Society of Hospital Pharmacists, Washington, DC, 1977

131. Warren, E., Snyder, R.J., Thompson, C.O. und Washington, J.A.: Stability of ampicillin in intraveno solutions, Mayo Clin. Proc., 47, 34-35, 1972

132. Webb, J.W.: A pH pattern for i.v. additives, Am. J. Hosp. Pharm., 26, 31-35, 1969

133. Winters, R.E., Chow, A.W., Hecht, R.H. und Hewitt, N.L.: Combined use of gentamicin and carbe nicillin, Ann. Intern. Med., 75, 925 927, 1971

134. Wuest, J.R.: Justifying an i.v. additive program, Drug Intell. Clin. Pharm., 4, 125-12 1970

135. Wyatt, R.G., Okamoto, G.A. und Feigin, R.D.: Stability of antibiotics in parenter solution, Pediatrics, 49, 22-29, 197

136. Yuhas, E.M., Lofton, F.T., Rosenberg, H.A., Mayron, D. und Baldinus, J.G.: Cimetidine, hydrochloride compatibility, III: Room temperature stabil in drug admixtures, Am. J. Hosp. Pharm., 38, 1919-22, 1981

137. Zia, H., Tehrani, M. und Zargarbashi, R.: Kinetics of carbenicillin degradatio in aqueous solutions, Can. J. Pharm. Sci., 9, 112-117, 1974

138. Zost, E.D. und Yanchick, V.A.: Compatibility and stability of disodium carbenicillin in combinatio with other drugs and large volume parenteral solutions, Am. J. Hosp. Pharm., 29, 135-140, 1972

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dieter Adam
danke ich besonders herzlich für die Überlassung
des Themas und seine Hilfe.

Lebenslauf

30. März 1952	geboren in München als Sohn des Schlossers Eugen Englert und seiner Ehefrau Frieda, geb. Solnar.
Herbst 1958	Eintritt in die Volksschule in München
Herbst 1962	Eintritt in das mathematisch-naturwissenschaftliche Erasmus-Grasser-Gymnasium in München
Sommer 1971	Abitur ebenda, anschließend Zivildienst in der Altenpflege beim Collegium Augustinum in München bis zum
Herbst 1972	Beginn eines sechs-semestrigen Studiums der Mathematik und Informatik an der Universität und der TU München
Herbst 1975	Aufnahme des Studiums der Medizin an der Universität München
4. Juni 1982	Approbation als Arzt, anschließend Arbeit an meiner Dissertation, sowie mehrwöchige Tätigkeit als Assistent bzw. Stellvertreter eines Laborarztes in Stuttgart.
Seit Anfang Januar 1984	Tätigkeit als Assistenzarzt in einer Praxis für Allgemeinmedizin in Esslingen.